ВЫСШЕЕ ОБРАЗОВАНИЕ

**ИРКУТСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ — ФИЛИАЛ ФГБОУ ДПО
РМАНПО МИНЗДРАВА РОССИИ**

ПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ. АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ (НЕЙРОЛЕПТИКИ)

Учебное пособие

Составитель О.В. Петрунько

© Петрунько О.В., составление, 2024
© ИГМАПО — филиал ФГБОУ ДПО
РМАНПО Минздрава России, 2024
© ООО Компания «Ай Пи Ар Медиа», 2024

ISBN 978-5-4497-2751-0

**Москва
Ай Пи Ар Медиа
2024**

УДК 616.895.8
ББК 56.14
П86

Составитель:
Петрунько О.В. — канд. мед. наук, доц., зав. кафедрой психиатрии и наркологии ИГМАПО — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО

Рецензенты:
Ворсина О.П. — д-р мед. наук, гл. внештатный специалист — эксперт-психиатр Министерства здравоохранения Иркутской области, зам. главного врача по медицинской части (психиатрия) ОГБУЗ ИОПНД;
Собенников В.С. — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой психиатрии и медицинской психологии ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России

П86 **Психофармакология. Антипсихотические препараты (нейролептики)** : учебное пособие / составитель О.В. Петрунько ; Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. — Москва : Ай Пи Ар Медиа, 2024. — (Высшее образование). — 1 CD-ROM. — Систем. требования: Intel; Microsoft Windows (XP, Vista, Windows 7 и др.); дисковод CD-ROM, 512 Мб ОЗУ; разрешение экрана не ниже 1024×768; ПО Adobe Air, ПО IPRbooks Reader, мышь. — Загл. с титул. экрана. — Текст : электронный.

ISBN 978-5-4497-2751-0

В учебном пособии представлены современные взгляды на классификацию, механизм и спектр действия антипсихотических средств, их клинико-фармакологические свойства, практические подходы к назначению. Особое внимание уделено вопросам применения антипсихотиков при терапии шизофрении и других психических расстройств, отражены особенности назначения антипсихотиков в детском и подростковом, пожилом возрасте, в период беременности и грудного вскармливания.

Подготовлено в соответствии с требованиями Федерального государственного образовательного стандарта высшего образования.

Учебное пособие предназначено для ординаторов и врачей, обучающихся в системе дополнительного профессионального образования по специальностям «Психиатрия», «Клиническая фармакология». Также будет полезно студентам укрупненных групп специальностей «Клиническая медицина» и «Фармация» при изучении дисциплины «Психофармакология».

Учебное электронное издание

Минимальные системные требования: процессор стандартной архитектуры ×86 с тактовой частотой от 1,6 ГГц и выше; операционная система Microsoft Windows XP, Vista или Windows 7; от 512 Мб оперативной памяти; от 1 Гб свободного пространства на жестком диске; разрешение экрана не ниже 1024×768

ISBN 978-5-4497-2751-0

© Петрунько О.В., составление, 2024
© ИГМАПО — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 2024
© ООО Компания «Ай Пи Ар Медиа», 2024

Учебное издание

Петрунько Ольга Вячеславна

Редактор *А.А. Балакирева*
Технический редактор, компьютерная верстка *М.В. Половникова*
Корректор *Е.В. Савенкова*
Обложка *Я.А. Кирсанов, С.С. Сизиумова*, фотобанк Freepik

Для создания электронного издания использовано:
Приложение pdf2swf из ПО Swftools, ПО IPRbooks Reader,
разработанное на основе Adobe Air

Подписано к использованию 27.02.2024. Уч.-изд. л. 8,8.
Объем данных 12 Мб. 1 CD-ROM. Тираж 100 экз.

ООО Компания «Ай Пи Ар Медиа»
8 800 555 22 35 (бесплатный звонок по России)
E-mail: sale@iprmedia.ru

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 7

ПРЕДИСЛОВИЕ..... 8

ВВЕДЕНИЕ..... 9

1. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ..... 11

2. КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ..... 15

3. ПРИМЕНЕНИЕ АНТИПСИХОТИКОВ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ 22

3.1. Этапы терапии 22

3.2. Первый эпизод шизофрении (манифестный приступ) 23

3.3. Шизофрения с повторными эпизодами (рецидив) 24

3.4. Терапия различных симптомов при шизофрении..... 27

3.5. Дозы препаратов..... 32

3.6. Терапевтически резистентная шизофрения..... 34

3.7. Стратегии смены терапии..... 35

3.8. Поддерживающая и профилактическая антипсихотическая терапия..... 36

4. АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ (ПРЕПАРАТЫ-ДЕПО) 38

5. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ..... 43

5.1. Неврологические побочные эффекты 44

5.2. Метаболические побочные эффекты 47

5.3. Сердечно-сосудистые побочные эффекты 48

5.4. Гематологические побочные эффекты..... 48

5.5. Другие побочные эффекты..... 49

6. ПРИМЕНЕНИЕ АНТИПСИХОТИКОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ РАССТРОЙСТВАХ 51
6.1. Применение антипсихотиков при фебрильной кататонии 51
6.2. Применение антипсихотиков при биполярном аффективном расстройстве 51
6.3. Применение антипсихотиков при тяжелом депрессивном расстройстве с психотическими симптомами 55
6.4. Применение антипсихотиков при делирии, не обусловленном алкоголем и другими психоактивными веществами, у лиц пожилого и старческого возраста 55
6.5. Применение антипсихотиков при поведенческих и психотических нарушениях при деменции 56
6.6. Применение антипсихотиков при специфических расстройствах личности 59
6.7. Применение антипсихотиков при умственной отсталости со значительными нарушениями поведения 60
6.8. Применение антипсихотиков при обсессивно-компульсивном расстройстве 63
6.9. Применение антипсихотиков при посттравматическом стрессовом расстройстве 65
6.10. Применение антипсихотиков при тревожных расстройствах 66

7. ПРИМЕНЕНИЕ АНТИПСИХОТИКОВ В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ 68
7.1. Применение антипсихотиков при шизофрении в детском и подростковом возрасте 68
7.2. Применение антипсихотиков при расстройствах аутистического спектра 71
7.3. Применение антипсихотиков при умственной отсталости в детском и подростковом возрасте 71

8. ПРИМЕНЕНИЕ АНТИПСИХОТИКОВ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ 74

9. ПРИМЕНЕНИЕ АНТИПСИХОТИКОВ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ 75

10. ПРИМЕНЕНИЕ АНТИПСИХОТИКОВ В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ 82

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 84

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА 86

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ 89

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К ТЕСТОВЫМ ЗАДАНИЯМ 95

ПРИЛОЖЕНИЕ 96

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВП — антипсихотики второго поколения
АД — артериальное давление
АПП — антипсихотики первого поколения
БАР — биполярное аффективное расстройство
В/в — внутривенно
В/м —внутримышечно
ГТР— генерализованное тревожное расстройство
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ЗНС — злокачественный нейролептический синдром
ЛС — лекарственное средство
ОКР — обсессивно-компульсивное расстройство
ПТСР — посттравматическое стрессовое расстройство
РКИ — рандомизированное контролируемое исследование
СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
СИОЗСН — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина
ТА — традиционные антипсихотики
ТМС — транскраниальная магнитная стимуляция
ТРШ — терапевтически резистентная шизофрения
ХПЭ — хлопромазиновый эквивалент
ЦНС — центральная нервная система
ЭПС — экстрапирамидные симптомы
ЭСТ — электросудорожная терапия

ПРЕДИСЛОВИЕ

По результатам освоения раздела дисциплины «Психофармакология» «Антипсихотические препараты (нейролептики)» обучающийся будет обладать следующими знаниями, умениями и навыками:

1) знать:

- механизм действия антипсихотических препаратов;
- современные подходы к применению антипсихотических препаратов при психических и поведенческих расстройствах с учетом действующих клинических рекомендаций;
- особенности применения антипсихотических препаратов пролонгированного действия (препараты-депо);
- побочные эффекты антипсихотической фармакотерапии;
- особенности применения антипсихотиков в детском и подростковом возрасте;
- особенности применения антипсихотиков в период беременности и лактации;
- медицинские показания и противопоказания к применению антипсихотических препаратов, их дозирование и лекарственные взаимодействия;

2) уметь:

- определять показания и противопоказания к применению антипсихотических препаратов, их диапазон дозирования, лекарственные взаимодействия;
- оценивать эффективность и безопасность применения антипсихотических препаратов;

3) иметь навыки:

- выбора антипсихотических препаратов при различных психических и поведенческих расстройствах.
- учета возрастного аспекта при назначении антипсихотических препаратов.

ВВЕДЕНИЕ

Антипсихотические препараты (нейролептики) являются основными средствами лечения шизофрении, расстройств шизофренического спектра и других психозов. Антипсихотические препараты впервые появились в клинической практике с 1950-х гг., когда во Франции был синтезирован хлорпромазин, производное фенотиазина (рис. 1). В дальнейшем было разработано большое количество химически различных соединений для лечения психозов — антипсихотиков первого поколения (АПП). Все препараты первого поколения вызывали развитие побочных экстрапирамидных симптомов (ЭПС) ввиду выраженного антагонизма к дофаминовым D2-рецепторам. Связав развитие антипсихотического и экстрапирамидного эффекта у этих препаратов в единое целое, J. Delay и P. Deniker предложили для обозначения нового класса медикаментов термин «нейролептик», в буквальном переводе с греческого означающий «берущий, схватывающий нервную систему». Более чем за полвека клинического применения типичные антипсихотические средства показали свою эффективность при лечении психотических расстройств, но развитие серьезных двигательных нарушений служило значительным ограничением при их использовании.

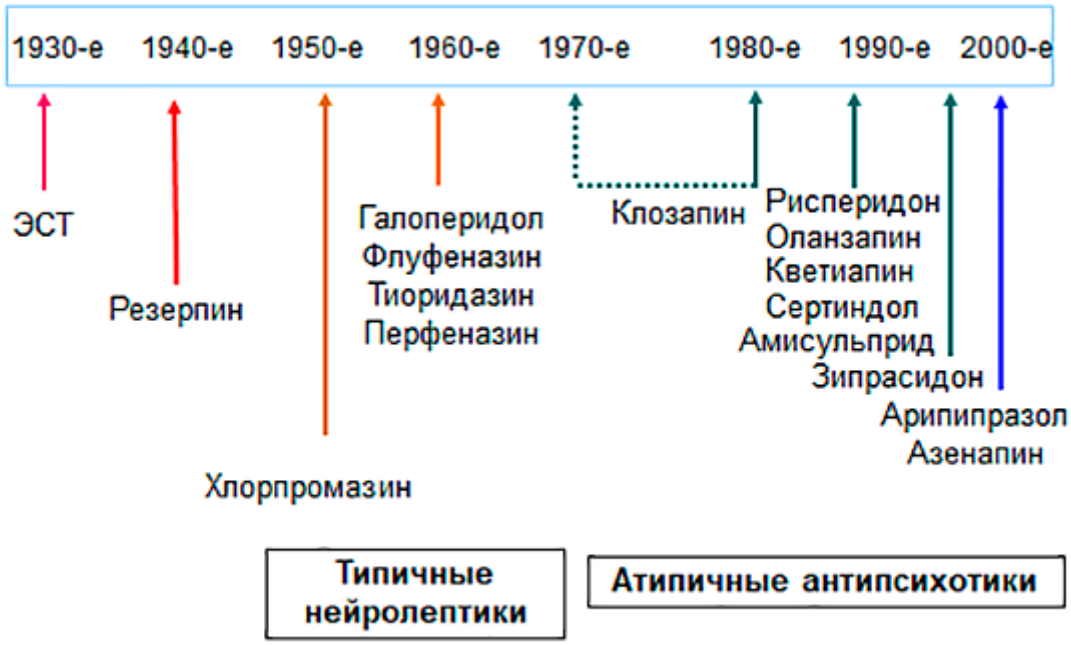

Рис. 1. Этапы развития терапии психотических расстройств

Появление новых средств — антипсихотиков второго поколения (АВП), не вызывающих экстрапирамидных побочных явлений, —поставило под сомнение сам термин «нейролептик» в понимании французских авторов. С современных позиций правильнее обозначить эту группу психотропных препаратов как антипсихотики (атипичные антипсихотики) по их основному клиническому действию. Атипичные антипсихотики открыли новый этап в лечении психотических расстройств. Первым из АВП был синтезирован клозапин — препарат, обладающий минимальной способностью вызывать экстрапирамидные расстройства и при этом доказавший свою эффективность при лечении шизофрении. Однако его применение ограничено вследствие риска развития агранулоцитоза, требующего регулярного контроля лейкоцитарной формулы, и других побочных эффектов (седация, увеличение массы тела и снижение порога судорожной активности). Новые препараты АВП (рисперидон, оланзапин, кветиапин, зипразидон, палиперидон, сертиндол, амисульприд, арипипразол, азенапин) показали свою эффективность при лечении шизофрении и других психозов, имеют более благоприятный профиль побочных симптомов по сравнению с клозапином. Вследствие этого они быстро стали препаратами выбора при лечении психотических расстройств. В контролируемых клинических исследованиях АВП показали равную эффективность с АПП.

1. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ [26]

В соответствии с дофаминергической гипотезой А. Карлсона, за которую он в 2000 г. был удостоен Нобелевской премии, антипсихотическое действие как классических нейролептиков, так и атипичных антипсихотиков связывают преимущественно с блокадой дофаминовых D2-рецепторов и изменением дофаминергической нейротрансмиссии, что в свою очередь может вызвать экстрапирамидные расстройства и гиперпролактинемию. Развитие тех или иных клинических эффектов блокады D2-рецепторов зависит от воздействия на различные дофаминергические пути в ЦНС (рис. 2).

Угнетение нейротрансмиссии в мезолимбической системе ответственно за развитие собственно антипсихотического эффекта, в нигростриальной области — за экстрапирамидные побочные эффекты (нейролептический псевдопаркинсонизм), а в тубероинфундибулярной зоне — за нейроэндокринные нарушения, в том числе за гиперпролактинемию. В мезокортикальных структурах у больных шизофренией наблюдается снижение дофаминергической активности.

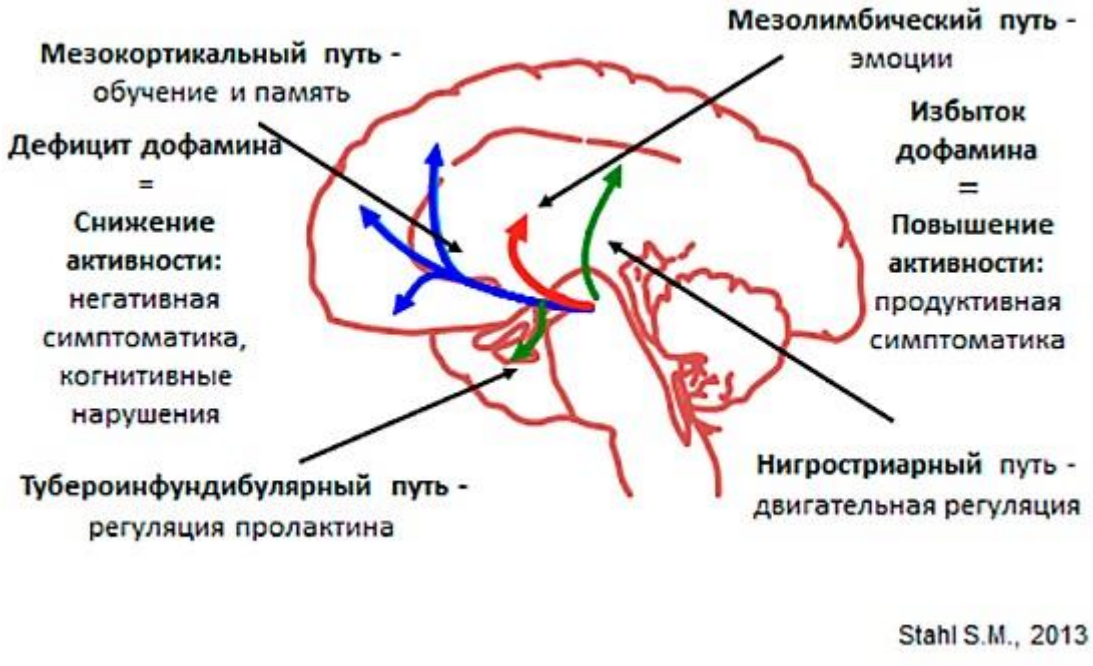

Рис. 2. Пути дофаминовой передачи при шизофрении

Антипсихотические препараты неодинаково связываются с D2-рецепторами в разных структурах мозга (рис. 3). Одни вещества обладают

сильным сродством и блокируют рецепторы на длительное время, другие, напротив, быстро высвобождаются из мест связывания. Если это происходит на уровне нигростриальной области и блокада D2-рецепторов не превышает 70 %, то экстрапирамидные побочные эффекты (паркинсонизм, дистония, акатизия) либо не развиваются, либо выражены незначительно. Антипсихотики, обладающие антихолинергической активностью, реже вызывают экстрапирамидную симптоматику, поскольку холинергическая и дофаминергическая системы находятся в реципрокных отношениях и блокада мускариновых рецепторов I типа приводит к активизации дофаминергической передачи. На том же механизме действия основана способность центральных антихолинергических препаратов (тригексифенидил, бипериден) корригировать нейролептические экстрапирамидные нарушения.

Некоторые препараты (например, сульпирид, карипразин) в зависимости от применяемой дозы способны блокировать пресинаптические D2- и D3-рецепторы и парадоксально облегчать дофаминергическую нейропередачу, в том числе на корковом уровне. В клинике это может проявляться в виде дезингибирующего или активирующего эффекта.

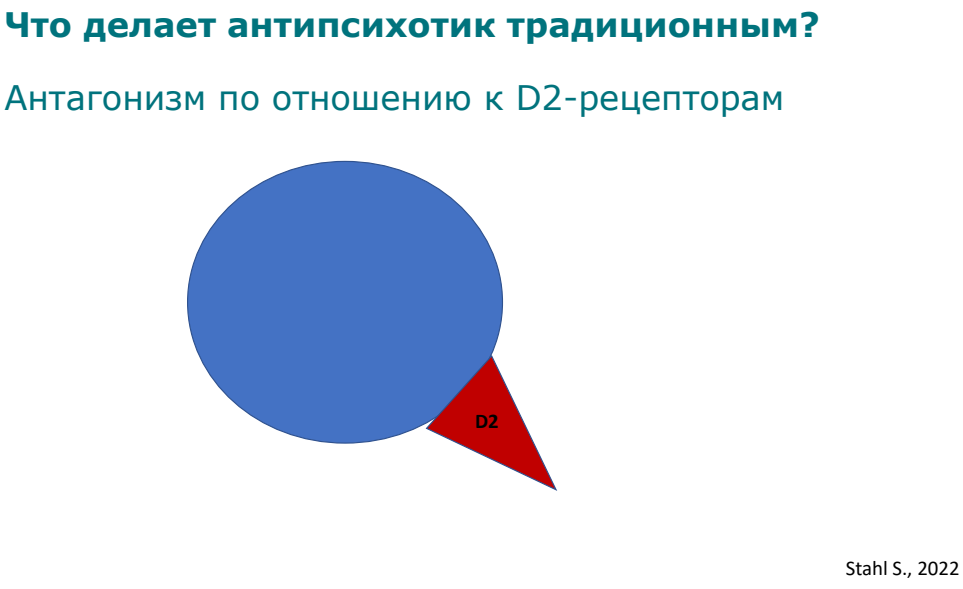

Рис. 3. Механизм действия антипсихотиков (1) [15]

Атипичные антипсихотики могут также блокировать серотониновые 5-НТ2-рецепторы, с чем связывают их способность уменьшать выраженность негативной симптоматики и когнитивных нарушений у больных шизофрений, поскольку серотониновые рецепторы 2-го типа расположены преимущественно

в коре головного мозга и их блокада приводит к опосредованной стимуляции дофаминергической передачи (рис. 4).

Рис. 4. Механизм действия антипсихотиков (2) [15]

Частичные агонисты дофаминовых рецепторов (арипипразол, карипразин, брекспипразол) нормализуют дофаминовую нейропередачу, уменьшая ее при гиперфункции D2-рецепторов и увеличивая — при гипофукнции (рис. 5).

Рис. 5. Механизм действия антипсихотиков (3) [15]

Кроме воздействия на дофаминовые рецепторы, антипсихотические средства могут вызывать побочные эффекты, связываясь с другими типами рецепторов. Например, низкопотентные типичные антипсихотические препараты являются мощными антагонистами мускариновых рецепторов. Следствие блокады мускариновых рецепторов — побочные эффекты типа сухости во рту и запоров. Развитие ортостатической гипотензии связано с антагонизмом к α1-адренергическим рецепторам. Выраженным сродством к данному типу рецепторов обладают все атипичные антипсихотики, а среди классических препаратов — хлорпромазин и тиоридазин. Седативный эффект связан с антагонизмом к нескольким типам рецепторов, включая α1-адренергические, мускариновые и H1-гистаминовые рецепторы. Вследствие выраженного сродства к этим типам рецепторов низкопотентные антипсихотические препараты (хлорпромазин), а также атипичные антипсихотики могут оказывать седативный эффект (особенно клозапин и кветиапин).

Для развития полного терапевтического эффекта при приеме всех антипсихотических препаратов требуется несколько недель. Срок достижения эффекта гораздо больший, чем время, необходимое для блокады рецепторов в ЦНС или для достижения постоянной концентрации препарата в плазме крови. Другими словами, терапевтический эффект антипсихотических средств является вторичным, т. е. обусловлен адаптационными процессами, развивающимися вслед за блокадой рецепторов, и характеризуется более медленным началом и завершением.

2. КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Delay J. и Deniker P. (1957) описали признаки антипсихотических препаратов:

1. Психолептическое действие без снотворного влияния (психомоторная заторможенность, психическая индифферентность, нейтральность эмоциональных реакций, амимия без выраженного изменения уровня сознания и интеллектуальных функций).

2. Купирование различных состояний психомоторного возбуждения, включая проявления агрессивности и импульсивности.

3. Антипсихотическое действие, т. е. способность постепенно редуцировать острые и хронические психотические состояния, включая антигаллюцинаторный, антибредовый и антиаутистический эффект.

4. Способность вызывать характерные экстрапирамидные и нейровегетативные реакции, включая изменение терморегуляции, сосудистые нарушения.

Преимущественное воздействие на подкорковые структуры мозга (диэнцефальные структуры и ретикулярную формацию). ***В спектре клинической активности антипсихотиков выделяют несколько определяющих параметров:***

- глобальное антипсихотическое (инцизивное) действие — способность препарата равномерно редуцировать различные проявления психоза и препятствовать прогредиентности заболевания;

- первичное седативное (затормаживающее) действие, необходимое для быстрого купирования галлюцинаторно-бредового или маниакального возбуждения, сопровождается глобальным депримирующим действием на ЦНС, в том числе явлениями брадипсихизма;

- нарушение концентрации внимания, снижение вигилитета (уровня бодрствования) и гипнотическое действие;

- избирательное (селективное) антипсихотическое действие связано с преимущественным воздействием на отдельные симптомы-мишени состояния, например на бред, галлюцинации, расторможенность влечений, нарушения мышления или поведения; обычно развивается вторично вслед за глобальным антипсихотическим эффектом;

- активирующее (растормаживающее, дезингибирующее и антиаутистическое) антипсихотическое действие обнаруживается прежде всего у больных шизофренией с негативной (дефицитарной) симптоматикой;

- когнитотропное действие проявляется при применении атипичных антипсихотиков в их способности улучшать высшие корковые функции (память, внимание, исполнительскую деятельность, коммуникативные и другие познавательные процессы);

- депрессогенное действие — способность некоторых, преимущественно седативных, антипсихотиков при длительном применении вызывать специфические (заторможенные) депрессии. Некоторые препараты (например, кветиапин, оланзапин, арипипразол, амисульприд и др.) обладают определенной способностью редуцировать вторичную депрессивную симптоматику у больных шизофренией;

- неврологическое (экстрапирамидное) действие связано с влиянием на экстрапирамидную систему мозга и проявляется неврологическими нарушениями — от острых (пароксизмальных) до хронических (практически необратимых); неврологическое действие минимально у атипичных антипсихотиков;

- соматотропное действие связано в основном с выраженностью адренолитических и антихолинергических свойств препарата; проявляется в нейровегетативных и эндокринных побочных эффектах, в том числе в гипотензивных реакциях и гиперпролактинемии.

Наибольшее значение при выборе нейролептика имеет соотношение первых двух параметров, т. е. глобального антипсихотического и первичного седативного эффекта, ***на основании чего выделяют:***

- группу седативных антипсихотиков (левомепромазин, хлорпромазин, хлорпротиксен, алимемазин, перициазин и др.), которые, независимо от дозы, сразу вызывают определенный затормаживающий эффект;

- препараты с мощным глобальным антипсихотическим действием, или инцизивные антипсихотики (галоперидол, трифлуоперазин), которым при применении в малых дозах свойствен активирующий эффект, а с нарастанием дозы возрастают и их купирующие психотическую (галлюцинаторно-бредовую) и маниакальную симптоматику свойства;

- дезингибирующие антипсихотики (сульпирид и др.), преимущественно (т. е. в большом диапазоне доз) обладающие растормаживающим, активирующим действием;

- в силу особого механизма действия и спектра психотропной активности отдельную группу составляют атипичные антипсихотики (клозапин, рисперидон, палиперидон и др.), которые, обладая отчетливым антипсихотическим эф-

фектом, не вызывают или вызывают дозозависимые экстрапирамидные расстройства и способны корригировать негативные и когнитивные нарушения у больных шизофренией.

Разрешенные к применению в России нейролептики относятся к различным химическим группам (табл. 1).

Фенотиазины по своей химической структуре представляют собой трициклические молекулы. Все фенотиазины подразделяются на три основных подтипа: алифатические, пиперидиновые и пиперазиновые производные. Фенотиазины с алифатическими боковыми цепями (например, хлорпромазин) в основном являются низкопотентными соединениями (т. е. для достижения терапевтического эффекта необходимо использовать более высокие дозы препарата), обладают сильной адренолитической и холинолитической активностью, что клинически проявляется выраженным седативным эффектом и мягким действием на экстрапирамидную систему.

Пиперидиновые производные обладают антихолинергическими свойствами и в меньшей степени способны вызывать развитие экстрапирамидных расстройств (например, тиоридазин).

Таблица 1

**Антипсихотические препараты,
разрешенные к применению в РФ**

№	Химическая группа	Препараты
1.	Фенотиазины и другие трициклические производные	
	- алифатические;	алимемазин, промазин, хлорпромазин, левомепромазин
	- пиперидиновые;	перициазин, тиоридазин
	- пиперазиновые	перфеназин, трифлуоперазин, флуфеназин
2.	Тиоксантены	зуклопентиксол, флупентиксол, хлорпротиксен
3.	Бутирофеноны	галоперидол, дроперидол
4.	Замещенные бензамиды	амисульприд, сульпирид, тиаприд
5.	Производные дибензодиазепина	кветиапин, клозапин, оланзапин
6.	Производные бензизоксазола	рисперидон, палиперидон
7.	Производные индола	сертиндол
8.	Производные бензизотиазола	луразидон
9.	Производные пиперазина	зипразидон, арипипразол, карипразин, брекспипразол

Пиперазиновые фенотиазины (например, перфеназин, трифлуоперазин, флуфеназин) обладают слабыми адренолитическими и холинолитическими, но сильными дофаминблокирующими свойствами, т. е. наиболее выраженным глобальным антипсихотическим действием и значительными экстрапирамидными и нейроэндокринными побочными эффектами.

Бутирофеноны являются чрезвычайно мощными антипсихотическими средствами. Из них галоперидол широко используется в психиатрической практике. Дроперидол — бутирофенон короткого действия — используется в анестезиологической практике.

Дибензодиазепины представлены АВП клозапином, оланзапином и кветиапином.

Всасывание и распределение [3]. У АПП существуют формы для перорального и парентерального введения. У АВП парентеральные формы доступны лишь для оланзапина, зипразидона и арипипразола (в настоящее время в РФ присутствует форма для внутримышечного введения только у зипразидона).

При пероральном введении всасывание происходит неодинаково. Пища или антациды уменьшают скорость всасывания. Жидкие формы всасываются быстрее и более полно по сравнению с таблетками. При прохождении препарата, принятого внутрь, через печень отмечается значительное снижение его концентрации за счет дезинтоксикационной функции. Пик концентрации препарата наблюдается в среднем в пределах от 2 до 4 часов после приема внутрь.

При парентеральном введении всасывание антипсихотиков происходит быстрее и более полно. Терапевтический эффект препарата проявляется спустя 15–20 минут после внутримышечного введения, а максимальный эффект — через 30–60 минут. При внутривенном введении некоторые препараты начинают действовать уже через несколько минут, а максимальный эффект достигается через 20–30 минут. При парентеральном введении уровень антипсихотика в сыворотке крови значительно выше, чем при эквивалентном использовании препаратов перорально, так как лекарственные средства не проходят через портальное кровообращение.

Антипсихотические средства связываются с белками плазмы крови в высокой степени. С осторожностью применяют антипсихотики совместно с другими препаратами, обладающими высокой степенью связывания с белками плазмы крови (например, варфарин, дигоксин), из-за конкуренции за связывание с белком, что может вести к увеличению концентрации свободных или несвязанных фракций антипсихотических препаратов и других лекарственных средств. Антипсихотические препараты обладают высокой липофильностью, они легко проникают через гематоэнцефалический барьер и могут достигать

высоких концентраций в ткани мозга. Концентрация антипсихотика в мозге выше, чем в плазме крови. Учитывая высокую степень связывания с белком и тканями организма, антипсихотические препараты сложно удалить из организма при помощи диализа.

Метаболизм и выведение из организма. Большинство антипсихотических препаратов метаболизируются в печени до деметилированных и гидроксилированных форм. Они обладают большей водорастворимостью, чем исходные соединения, и легче выводятся почками из организма. Период полувыведения большинства типичных антипсихотических препаратов составляет от 18 до 40 часов. Различные факторы, такие как генетически детерминированная скорость метаболизма, возраст, параллельное введение других препаратов, метаболизирующихся в печени, влияют на период полувыведения в такой степени, что уровень препарата в крови может отличаться у отдельных больных в 10–20 раз. Однако измерение уровня антипсихотика в плазме крови различными хроматографическими и спектроскопическими методами не обнаружило корреляционной связи с клинической эффективностью, что также связано с наличием активных метаболитов у препаратов.

Существуют пролонгированные формы АПП, в которых действующее вещество связано с липидами эфирными цепями. Препарат вводят внутримышечно в масляном растворе, который замедляет его всасывание. Кратность введения — один раз в 2–4 недели. Последние годы появились пролонгированные формы АВП (см. раздел «Антипсихотические препараты пролонгированного действия»).

Показания к применению антипсихотических препаратов. Антипсихотические препараты рассматриваются как средства для лечения шизофрении, однако они эффективны при различных психических нарушениях (табл. 2).

Таблица 2

Показания к применению антипсихотических препаратов

Показания	Расстройства
Психиатрические	Шизофрения и другие острые психозы (например, шизофреноформные психозы) как в острой фазе заболевания, так и при долгосрочной терапии в целях предупреждения рецидивов
	Острый делирий и органические психозы
	Острая мания
	Психотическая депрессия (в комбинации с антидепрессантами)
	Терапевтически резистентное биполярное расстройство
	Психозы, вызванные галлюциногенами и психостимуляторами

Показания	Расстройства
	Эпизоды неконтролируемого поведения или явные психотические симптомы при некоторых личностных расстройствах
	Синдром Туретта
	Болезнь Гентингтона и другие двигательные расстройства
Непсихиатрические	Тошнота и рвота

Широкое применение АПП выявило и существенные недостатки традиционной нейролептической терапии (табл. 3).

Таблица 3

Недостатки традиционной нейролептической терапии

№	Недостатки
1.	Ограниченная эффективность при лечении негативной симптоматики и когнитивных нарушений
2.	Высокая частота развития аффективной (депрессивной и дисфорической) симптоматики
3.	Развитие терапевтически резистентных состояний
4.	Частое развитие ЭПС, включая такие тяжелые осложнения, как поздние дискинезии, токсико-аллергические реакции и злокачественный нейролептический синдром
5.	Необходимость дополнительного применения антихолинергических препаратов при появлении ЭПС
6.	ЭПС осложняют течение основного заболевания, увеличивая выраженность негативных, когнитивных и аффективных расстройств, приводят к дополнительной социальной стигматизации больных
7.	Частые соматические побочные эффекты, в том числе нейроэндокринные, метаболические
8.	Плохая переносимость терапии приводит к частому несоблюдению больными рекомендованного лечебного режима, что увеличивает риск рецидива психоза

Появление нового поколения антипсихотических средств — АВП, во многом лишенных перечисленных недостатков АПП, открывает новые возможности терапии больных шизофренией и другими психическими расстройствами. В узком смысле слова под атипичными антипсихотиками понимают препараты, имеющие, прежде всего, низкий риск развития экстрапирамидных побочных явлений. Кроме того, обнаружены дополнительные особенности их клинического действия: способность редуцировать вторичные, возможно, и первичные негативные симптомы, уменьшать выраженность когнитивных нарушений, устранять коморбидную аффективную симптоматику, у ряда препаратов — от-

сутствие или низкий уровень гиперпролактинемии и эффективность в случае резистентности к традиционным нейролептикам [7] (табл. 4).

Сравнительная эффективность АПП и АВП изучена в крупных исследованиях: CATIE в США (Lieberman et al., 2005) и CUtLASS в Великобритании (Jones et al., 2006), EUFEST (Kahn et al., 2008), анализ фармакопсихиатрической секцией Всемирной психиатрической ассоциации 1 600 рандомизированных клинических исследований антипсихотической терапии шизофрении (Tandon et al., 2008), Cochrane мета-анализ (Leucht et al., 2009), мета-анализ (Kishimoto et al., 2011). Существуют свидетельства того, что АПП и АВП сопоставимы в отношении различных показателей эффективности. АВП имеют преимущество в отношении меньшей частоты развития двигательных побочных эффектов, и некоторые АВП — в отношении редукции позитивных симптомов, преждевременного прекращения терапии и предупреждения рецидивов.

При выборе антипсихотика должен учитываться индивидуальный профиль побочных эффектов каждого отдельного препарата.

Таблица 4

Сравнительная характеристика антипсихотиков первого и второго поколения

Признак	АПП	АВП
Влияние на продуктивные симптомы	+++	+++
Влияние на негативные симптомы	+	++
Влияние на когнитивные симптомы	–	+
Влияние на аффективные симптомы	+/–	+
ЭПС	+++	+/–
Гиперпролактинемия	+++	+/–
Примечание: +++ — выраженное действие; ++ — умеренное; + — слабое; +/– — отдельные случаи; – — отсутствует		

3. ПРИМЕНЕНИЕ АНТИПСИХОТИКОВ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ [11, 13, 15, 24]

3.1. ЭТАПЫ ТЕРАПИИ

Антипсихотические препараты (нейролептики) являются базовым фармакологическим классом для лечения как острых симптомов шизофрении, так и для длительной противорецидивной терапии.

В проведении медикаментозной терапии шизофрении выделяют три этапа.

Первый этап — купирующая терапия. Он начинается сразу же после постановки предварительного диагноза и заканчивается установлением клинической ремиссии, т. е. продолжается до существенной или полной редукции психоза. При адекватной антипсихотической фармакотерапии этот этап может продолжаться от нескольких недель до нескольких месяцев (для достижения полного терапевтического контроля за состоянием обычно требуется 6–8 недель). Основными задачами являются: редукция тяжести психоза, коррекция нарушений поведения и сопутствующих симптомов (возбуждения, агрессии, суицидальных тенденций, кататонических и аффективных симптомов).

Второй этап — долечивание или стабилизация. Он заключается в продолжении эффективной антипсихотической терапии вплоть до достижения ремиссии с полной или значительной редукцией продуктивной симптоматики, в воздействии на негативную симптоматику и когнитивные нарушения, в восстановлении (по возможности) прежнего уровня социальной адаптации больного. Этап может продолжаться от 3 до 9 месяцев (в среднем около 6 месяцев) от начала острой фазы заболевания. Обычная схема предполагает постепенное уменьшение дозы антипсихотика после установления ремиссии. Важно раннее выявление возможного рецидива и своевременное усиление антипсихотической терапии. При персистировании резидуальной негативной симптоматики необходимо ослабление седативного влияния препаратов, применявшихся в остром периоде, и подключение антипсихотических средств с дезингибирующей активностью в целях создания оптимального лекарственного режима для проведения психотерапии, налаживания интерперсональных связей и социально-трудовой реабилитации.

Третий этап — длительная амбулаторная или противорецидивная терапия. Он направленная на удержание стабильной ремиссии, предотвращение развития новых психотических эпизодов (приступов) и замедление темпа прогредиентности заболевания, требуется у большинства больных с учетом

хронического и рецидивирующего течения шизофрении. Этот этап прежде всего определяется спонтанными тенденциями течения процесса и частотой приступообразования. Обычно после двух и более психотических эпизодов терапия проводится неопределенно долго, но не менее 1–2 лет, чтобы можно было оценить ее эффективность. Этап включает в себя сохранение достигнутой редукции позитивной симптоматики, влияние на негативные и когнитивные расстройства, обеспечение противорецидивного эффекта, а также поддержание высокого уровня социального функционирования пациента.

Всем пациентам с установленным диагнозом «шизофрения» рекомендуется психофармакологическое лечение в целях купирования симптомов шизофрении. Базовым фармакологическим классом для лечения как острых симптомов шизофрении, так и для длительной противорецидивной терапии являются антипсихотические средства (нейролептики).

Цели и стратегии лекарственной терапии определяются фазой и тяжестью заболевания. Несмотря на то что все современные стандарты рекомендуют придерживаться монотерапии, многообразие клинических проявлений шизофрении и многочисленные сопутствующие заболевания в реальности нередко требуют применения комбинаций различных препаратов, что существенно увеличивает риск развития лекарственных взаимодействий, побочных эффектов и общую преждевременную смертность больных. В этих случаях побочные эффекты и клиническая эффективность должны оцениваться более часто.

3.2. ПЕРВЫЙ ЭПИЗОД ШИЗОФРЕНИИ (МАНИФЕСТНЫЙ ПРИСТУП)

Принципы применения антипсихотических препаратов в терапии первого эпизода шизофрении (манифестный приступ) представлены в табл. 5.

Антипсихотическая терапия должна проводиться с большой осторожностью ввиду высокого риска развития ЭПС. В связи с этим оптимальным является постепенная титрация дозы антипсихотика со стремлением использовать минимально возможную эффективную дозировку. Препаратами первого выбора могут быть как АПП, так и АВП. В связи с меньшим риском развития экстрапирамидных симптомов в случае первого эпизода шизофрении предпочтение в первую очередь должно быть отдано АВП. Особое внимание на этом этапе заболевания должно уделяться созданию оптимального лекарственного режима для проведения психотерапевтических и социально-реабилитационных мероприятий, а также для формирования приверженности к терапии.

Таблица 5

Применение антипсихотических препаратов в терапии первого эпизода шизофрении (манифестный приступ)

№	Принципы применения
1.	АПП и АВП эффективны в терапии пациентов с первым эпизодом шизофрении
2.	Пациенты с первым эпизодом шизофрении должны получать терапию антипсихотиками в более низких дозировках по сравнению с хроническими пациентами
3.	Выбор терапии у пациентов с первым эпизодом шизофрении должен осуществляться индивидуально с учетом данных об эффективности антипсихотика и профиля побочных эффектов
4.	В связи с меньшим риском развития экстрапирамидных симптомов в случае первого эпизода шизофрении рекомендуется назначение АВП
5.	Клозапин не рекомендуется применять в качестве средства первой линии в терапии пациентов с первым эпизодом шизофрении в связи с риском развития агранулоцитоза

3.3. ШИЗОФРЕНИЯ С ПОВТОРНЫМИ ЭПИЗОДАМИ (РЕЦИДИВ)

Выбор антипсихотической терапии должен основываться на предыдущем опыте лечения с учетом эффективности и переносимости прежних методов терапии, лекарственной формы препарата, наличия коморбидных психических и соматических расстройств, а также потенциальных лекарственных взаимодействий с сопутствующей терапией.

В целом АВП и АПП могут быть терапией выбора у пациентов с острым психотическим эпизодом. АВП характеризуются меньшим риском развития неврологических (экстрапирамидных) побочных эффектов, в особенности поздней дискинезии и злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС). Более того, у АВП существуют определенные преимущества в отношении лучшей комплаентности и преждевременного прекращения терапии. Некоторые АВП могут иметь преимущество над другими АВП и АПП в отношении общей эффективности и в отдельных клинических ситуациях.

Необходимость смены препарата рассматривается только после того, как терапия настоящим антипсихотиком (в случае отсутствия противопоказаний и хорошей переносимости) была проведена в течение как минимум 4–6 недель в оптимальной терапевтической дозировке. В качестве промежуточного шага при отсутствии терапевтического эффекта целесообразно повышение дозы антипсихотика до максимально разрешенной в действующей на территории РФ инструкции по препарату.

Принципы применения антипсихотических препаратов в терапии шизофрении с повторными эпизодами (рецидив) представлены в табл. 6.

Таблица 6

Применение антипсихотических препаратов в терапии шизофрении с повторными эпизодами (рецидив)

№	Принципы применения
1.	АПП и АВП эффективны при лечении острого рецидива
2.	Выбор антипсихотической терапии должен основываться на предыдущем опыте лечения с учетом эффективности и переносимости прежних методов терапии, лекарственной формы препарата, наличия коморбидных психических и соматических расстройств, а также потенциальных лекарственных взаимодействий с сопутствующей терапией
3.	Должны анализироваться все побочные эффекты (ЭПС, метаболические, сердечно-сосудистые и др.)
4.	Примененин АВП у хронических пациентов имеет преимущества в отношении преждевременного прекращения терапии и предупреждения развития рецидивов
5.	Некоторые АВП могут иметь преимущество над другими АВП и АПП в отношении общей эффективности
6.	В связи с повышенным риском развития ЭПС при терапии АПП предпочтение отдается АВП
7.	Дозировка АПП и АВП должна наращиваться настолько быстро, насколько позволяет переносимость

Возможность смены антипсихотика должна быть рассмотрена (в случае отсутствия противопоказаний и хорошей переносимости) только после как минимум 4–6 недель лечения с использованием оптимальной терапевтической дозировки (рис. 6).

Достаточно часто проведение антипсихотической терапии сопровождается развитием экстрапирамидной симптоматики (ЭПС). В этом случае необходимо применение терапевтических мероприятий по ее купированию. При персистировании ЭПС в дальнейшем, несмотря на ее коррекцию, целесообразен перевод на другой антипсихотик с более благоприятным профилем неврологической переносимости.

В случае достижения терапевтического эффекта при приеме АПП без развития выраженных побочных явлений не рекомендуется смена АПП на АВП. В то же время при неэффективности АПП целесообразен перевод на терапию АВП. При неэффективности второго курса антипсихотического препарата психотическая симптоматика расценивается как терапевтически резистентная с необходимостью проведения специальных лечебных мероприятий.

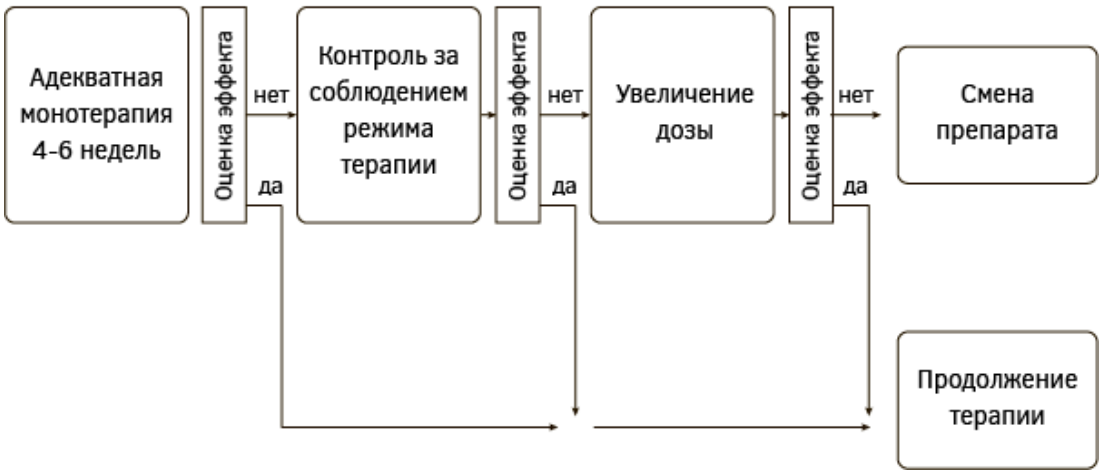

Рис. 6. Алгоритм фармакотерапии обострения шизофрении

Важнейшим параметром, определяющим выбор антипсихотика, является предполагаемое соотношение эффективности и переносимости препарата у конкретного пациента. В отдельных клинических ситуациях имеются доказательства преимущества тех или иных антипсихотических препаратов. Эти данные для АВП приведены на рис. 7.

Например, клозапин в качестве препарата первого выбора рекомендуется только в двух случаях: при терапевтической резистентности и увеличении суицидального риска.

Рис. 7. Выбор антипсихотика при терапии шизофрении

При первичном выборе антипсихотика следует учитывать индивидуальные особенности соматического и неврологического состояния пациента. Например, при повышенной массе тела, диабете 2-го типа и метаболическом синдроме не рекомендуется назначать оланзапин и клозапин, при нейроэндокринных нарушениях, связанных с гиперпролактинемией, — АПП, амисульприд и рисперидон, при нарушениях сердечного ритма — сертиндол, зипразидон и тиоридазин, при судорожном синдроме или снижении порога судорожной готовности — клозапин и хлорпромазин.

3.4. ТЕРАПИЯ РАЗЛИЧНЫХ СИМПТОМОВ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

Терапия негативных симптомов шизофрении

Персистирующей считается негативная симптоматика со средней либо высокой степенью выраженности на протяжении 6 месяцев и более в отсутствии и/или минимальной выраженности позитивных и депрессивных симптомов, а также псевдопаркинсонизма. Терапевтическая тактика у пациентов с первичной персистирующей негативной симптоматикой и большой длительностью заболевания с множественными перенесенными психотическими эпизодами требует проведения клинической оценки на предмет возможности замены АПП на АВП (рис. 8). Клиническая оценка целесообразности замены АПП на АВП основывается на тщательном соотнесении рисков и возможной пользы. В первую очередь это относится к оценке рисков экзацербации психотической симптоматики. При принятии решения об изменении лечения смена препаратов должна быть перекрестной.

Пациентам с первым эпизодом шизофрении с доминирующей и персистирующей негативной симптоматикой рекомендовано назначение карипразина.

С учетом достаточного количества данных об эффективности амисульприда по отношению к первичной негативной симптоматике у пациентов с шизофренией при его применении в дозе 50–300 мг рекомендовано его назначение в данных клинических случаях.

Больным шизофренией с преимущественно негативной симптоматикой рекомендуется применение оланзапина и кветиапина с некоторым ограничением данных об их эффективности, а также комбинированное применение миртазапина (30 мг/сут) и миансерина (15 мг/сут) с антипсихотиками с некоторым ограничением данных об их эффективности.

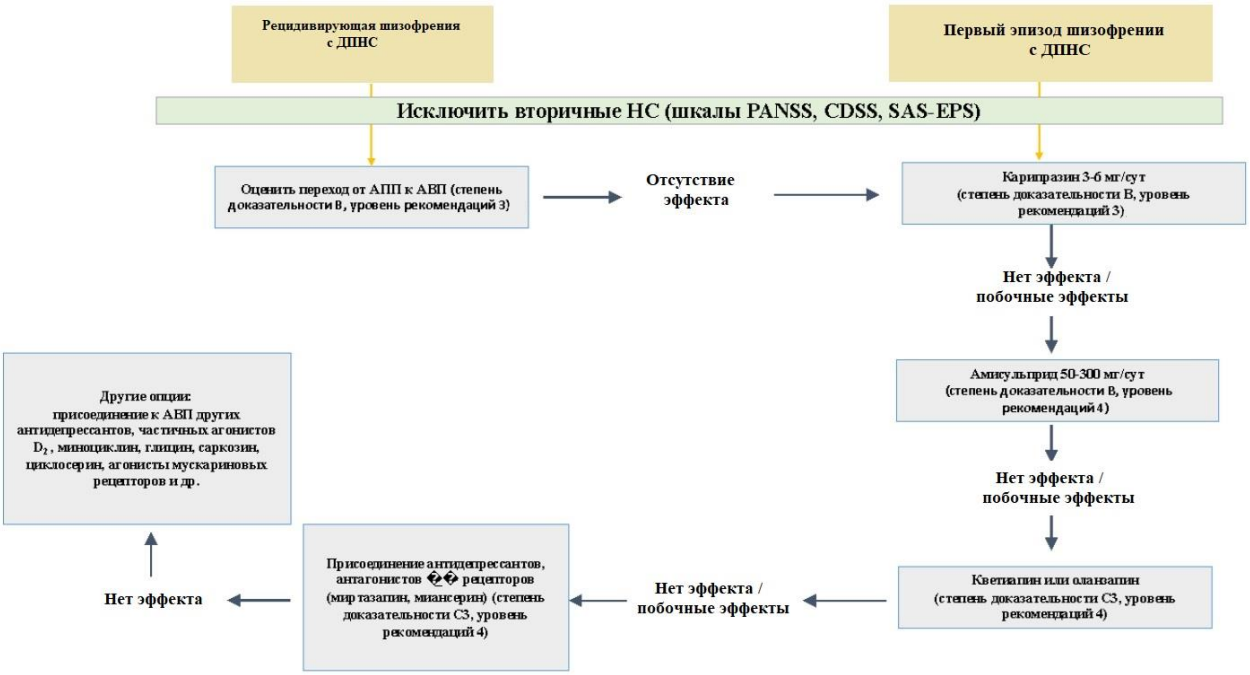

Рис. 8. Алгоритм фармакотерапии первичных
(доминирующих и персистирующих) негативных симптомов при шизофрении

Терапия когнитивных симптомов

При когнитивных нарушениях у пациентов с шизофренией может быть рекомендовано назначение АВП с некоторыми ограничениями доказательных данных. Антипсихотические препараты обладают небольшой либо умеренной эффективностью в отношении когнитивных нарушений.

Результаты сравнения АПП и АВП являются противоречивыми. В некоторых исследованиях приводятся данные о превосходстве АВП, в то время как в других — об отсутствии отличий. Тем не менее ни в одном из исследований не приводятся данные о преимуществе АПП. Имеются данные об эффективности некоторых антихолинэстеразных средств (донепезил и галантамин) при их присоединении к антипсихотику.

Терапия депрессивных симптомов

При смене нейролептика у пациентов с шизофренией с депрессивной симптоматикой, как правило, отдают предпочтение препаратам с выраженным тимоаналептическим компонентом действия, таким как кветиапин, луразидон или другим АВП, за исключением рисперидона.

Данные об антидепрессивном действии антипсихотических препаратов в состоянии ремиссии ограниченны. Альтернативной возможностью на данном этапе является замена антипсихотического средства кветиапином, арипипразолом или луразидоном при продолжении терапии прежним антидепрессантом.

При терапевтической рефрактерности депрессивной симптоматики пациентам с шизофренией рекомендовано проведение противорезистентных мероприятий, включающих ТМС и ЭСТ. При невозможности осуществления последних следует продолжить подбор психофармакотерапии с использованием других антипсихотиков (амисульприд, зипразидон, флупентиксол, клозапин, сульпирид, палиперидон, сертиндол) и антидепрессантов или адъювантной терапии противоэпилептическими препаратами.

При выявлении факторов риска суицидального поведения у пациентов с шизофренией, особенно при сопряженности их с имеющейся психотической симптоматикой, как правило, рекомендуется замена антипсихотика на клозапин, поскольку имеются убедительные данные о снижении риска при его применении.

Терапия возбуждения и агрессии

На первом допсихофармакологическом этапе ведения пациента с шизофренией с проявлениями возбуждения рекомендуется применение методики деэскалации.

Пероральная, буккальная (ородиспергируемые таблетки) психофармакотерапия рекомендуется в качестве первого шага при условиях возможности ее применения (наличия комплаентности).

Терапию возбуждения у пациентов с шизофренией низкопотентными антипсихотическими средствами (хлорпромазин, левомепромазин) следует проводить с осторожностью в связи с худшей их переносимостью.

При нетяжелом возбуждении и комплаентности пациента могут быть более предпочтительны пероральные формы лекарственных средств с седативным компонентом действия. В данном случае бензодиазепиновые производные (в первую очередь лоразепам), прометазин и антипсихотические средства демонстрируют сравнимую эффективность в терапии возбуждения и агрессии (рис. 9). На данном этапе терапии пациент требует наблюдения каждый час.

Парентеральная терапия психотического возбуждения рекомендуется при неэффективности пероральной терапии, невозможности ее применения, а также при изначальной тяжести симптоматики.

Парентеральные формы АВП рекомендуются к применению при терапии психотического возбуждения, так как они не уступают в эффективности внутримышечной форме галоперидола, но вызывают у пациентов меньшее число неврологических побочных эффектов.

Терапевтические подходы при возбуждении и агрессии должны быть дифференцированными. Проявления агрессии, а также состояния с высоким риском ее развития требуют проведения ургентных терапевтических мероприятий. Они включают в себя применение быстрой транквилизации, а при необходимости — фиксации или изоляции. Наряду с этим необходимо применение методик поведенческой терапии. В случае нетяжелых проявлений агрессии (вербальная агрессия и т. д.) проведение быстрой транквилизации может быть нецелесообразно. При проведении быстрой транквилизации необходимы навыки по оценке рисков, сопряженных с возможным достижением глубокой седации (развитие артериальной гипотонии и угнетения дыхания). Также желательно обеспечение техническими средствами, необходимыми для ургентной помощи при развитии побочных эффектов, в том числе возможность назначения флумазенила (антагониста бензодиазепиновых рецепторов).

В начале терапии препараты должны быть назначены в наиболее низких эффективных дозировках, которые в случае необходимости могут быть постепенно повышены. Более тяжелые формы возбуждения требуют применения парентеральной терапии. При купировании возбуждения желательно, чтобы терапевтический эффект был достигнут на уровне успокоения или легкой седации. При необходимости (в случаях тяжелого некупирующегося возбуждения с проявлениями агрессии) допускается достижение глубокой седации или даже анестезии. Применение для контроля возбуждения быстрой транквилизации рассматривается как средство последней линии. Однако при крайне тяжелом возбуждении, сопряженным с рисками агрессии, к ней следует прибегать незамедлительно.

Комбинированная внутримышечная психофармакотерапия рекомендуется пациентам с шизофренией при неэффективности внутримышечной монотерапии.

При использовании данной комбинации необходимо учитывать повышенный риск развития побочных эффектов, что требует постоянного наблюдения за пациентом. Обычно используются комбинации галоперидола с производными бензодиазепина (в первую очередь лоразепам) или прометазином в дозировке до 50 мг.

В связи с риском развития дыхательной недостаточности у пациентов с шизофренией не рекомендуется комбинированное применение внутримышечной формы производных бензодиазепина с клозапином.

Рис. 9. Алгоритм неотложной терапии острого психотического расстройства с возбуждением и агрессией

При неэффективности комбинированной парентеральной внутримышечной терапии у пациентов с шизофренией рекомендовано применение внутривенного введения производных бензодиазепина либо антипсихотических средств (галоперидол, хлорпромазин, дроперидол).

При резистентном психотическом возбуждении последующие терапевтические шаги принимаются коллегиально, в том числе с привлечением специалистов другого профиля (реаниматологов и неврологов).

Терапия кататонических симптомов

При кататонии в качестве препаратов выбора рекомендуется применение производных бензодиазепина (диазепам, лоразепам).

В большинстве национальных клинических руководств по ЭСТ рекомендуется ее применение при кататонии по билатеральной методике с возможностью применения первых 3–7 процедур ежедневно. Известно, что эффективность ЭСТ при кататонии достаточно высока и в большинстве случаев при ее применении по отношении к кататонии, развившейся в рамках острого психоза, удается полностью оборвать симптоматику.

Для лечения кататонических симптомов при шизофрении рекомендуется применение АВП с благоприятным профилем неврологической переносимости, а также хлорпромазина.

В целом назначение антипсихотических препаратов при кататонической симптоматике в остром периоде при шизофрении считается нецелесообразным ввиду высоких рисков утяжеления симптоматики и развития ЗНС. Исключение может быть сделано для антипсихотиков с хорошим профилем неврологической переносимости (клозапин, в меньшей степени хлорпромазин), которые применяют в очень низких терапевтических дозах и на более поздних этапах терапии.

3.5. ДОЗЫ ПРЕПАРАТОВ

В терапии острого эпизода шизофрении рекомендуется использовать более низкие терапевтические дозировки препаратов.

Стратегии быстрого наращивания дозировок, использование высоких ударных доз и дозировок у пациентов с шизофренией не рекомендуются, так как они не продемонстрировали большей терапевтической эффективности, но сопряжены с увеличением числа побочных эффектов.

Пациентам с шизофренией рекомендуется назначать антипсихотические средства в дозировках в диапазоне 400–800 мг ХПЭ (табл. 7).

Суточные дозировки ниже 300 мг ХПЭ в большинстве случаев недостаточны для обеспечения оптимального терапевтического эффекта, а дозировки выше 900 мг ХПЭ не обеспечивают прироста эффекта в сравнении с рекомендуемыми.

При первичном назначении антипсихотической фармакотерапии необходим тщательный сбор аллергического анамнеза и при возможности применение пробной (небольшой) тестовой дозы в целях предотвращения развития тяжелых аллергических реакций и ЗНС.

При терапии как АПП, так и АВП терапевтическая дозировка препарата в случае необходимости может быть достигнута достаточно быстро. Во многих случаях повышение дозы не должно быть быстрым в целях превенции потенциально опасных побочных эффектов.

Таблица 7

Спектр психотропной активности, дозы и хлорпромазиновые (аминазиновые) эквиваленты основных антипсихотических средств

Препарат	Седативное действие	Глобальное антипсихотическое (инцизивное) действие	Аминазиновый эквивалент (условные единицы)	Средняя суточная доза	Суточные дозы, применяемые в стационаре (мг)
Хлорпромазин	++++	++	1,0	300	200–1 000
Левомепромазин	++++	+	1,5	200	100–500
Клозапин	++++	+++	2,0	150	100–900
Тиоридазин	+++	+	1,5	200	50–600
Хлорпротиксен	+++	++	2,0	150	30–500
Перициазин	+++	+	1,5	200	100–300
Зуклопентиксол	+++	+++	4,0	75	25–150
Кветиапин	+++	++	0,75	500	75–750
Алимемазин	++	+	3,0	100	25–40
Перфеназин	++	++	6,0	50	20–100
Трифлуоперазин	++	+++	10,0	30	10–100
Галоперидол	++	+++	30,0	10	1,5–30
Флупентиксол	++	+++	20,0	12	3–18
Дроперидол	++	+++	50,0	6	2–40
Оланзапин	++	+++	30,0	10	5–20

Препарат	Седативное действие	Глобальное антипсихотическое (инцизивное) действие	Амина-зиновый эквивалент (условные единицы)	Средняя суточная доза	Суточные дозы, применяемые в стационаре (мг)
Зипразидон	++	+++	2,0	120	80–160
Тиаприд	++	+	1,0	300	200–600
Сертиндол	+	++	18,0	16	4–20
Арипипразол	+	++	15,0	20	10–30
Рисперидон	+	+++	75,0	4	2–8
Палиперидон	+	+++	30,0	9	6–12

Далеко не во всех психотических эпизодах можно рассчитывать на достижение полной редукции симптоматики. Это относится лишь к терапии острых психозов, в структуре которых наиболее полно представлены проявления чувственного бреда и циркулярный аффект. При большом удельном весе параноидной симптоматики и признаках непрерывного течения можно рассчитывать лишь на редукцию психоза. В случаях неустойчивости достигнутой ремиссии при проведении долечивающей или стабилизирующей антипсихотической терапии дозы эффективного антипсихотика остаются прежними или снижаются незначительно. В этом случае также возможен перевод на антипсихотики пролонгированного действия.

3.6. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ РЕЗИСТЕНТНАЯ ШИЗОФРЕНИЯ

Терапевтически резистентная шизофрения (ТРШ) диагностируется при отсутствии уменьшения выраженности психопатологической симптоматики и/или иных ключевых симптомов на фоне терапии двумя антипсихотиками различных химических классов (как минимум, один из антипсихотиков должен быть АВП) в рекомендуемых терапевтических дозировках на протяжении как минимум 6–8 недель каждым препаратом.

Принципы применения антипсихотических препаратов при терапевтически резистентной шизофрении приведены в табл. 8.

Таблица 8

Принципы применения антипсихотических препаратов при терапевтически резистентной шизофрении

№	Принципы применения
1.	В случае ТРШ необходимо контролировать комплаентность в отношении терапии
2.	Переход с изначально неуспешной терапии АПП на терапию другим АПП представляется неэффективным, вместо этого необходимо рассмотреть переход на терапию АВП
3.	У пациентов с ТРШ клозапин должен быть рассмотрен в качестве средства первой линии выбора
4.	Пациенты, получающие терапию клозапином, должны чаще проходить контроль гематологических, кардиологических побочных эффектов, ЭЭГ-нарушений. Рекомендуемые дозы в диапазоне 100–900 мг/сут
5.	В случае непереносимости терапии клозапином необходимо перейти на терапию другим АВП, предпочтительно оланзапином или рисперидоном
6.	Комбинирование клозапина с другим АВП (предпочтительно рисперидоном или арипипразолом) может иметь преимущества по сравнению с монотерапией
7.	Применение стратегий аугментации клозапина некоторыми антидепрессантами и нормотимиками при терапевтически резистентной шизофрении не рекомендуется ввиду ограничения доказательных данных по их эффективности
8.	При отсутствии эффекта терапии могут быть использованы другие альтернативы, такие как иные АВП, стратегии аугментации (антидепрессанты, нормотимики) с учетом ключевых симптомов, комбинированная терапия антипсихотиками с ЭСТ, а также применение ТМС

3.7. СТРАТЕГИИ СМЕНЫ ТЕРАПИИ

При необходимости смены антипсихотика рекомендуется выбрать одну из следующих стратегий (табл. 9): перекрестную, перекрытие и снижение, резкую смену антипсихотиков. Первые две стратегии считаются равными по эффективности и переносимости, при этом перекрестная стратегия является более предпочтительной.

Таблица 9

Стратегии смены антипсихотической терапии

№	Стратегия	Тактика
1.	Перекрестная	Постепенное снижение дозировки первого антипсихотика с постепенным повышением дозировки второго

№	Стратегия	Тактика
2.	Перекрытие и снижение	Продолжение приема первого антипсихотика в прежних дозировках с постепенным повышением до терапевтических доз второго антипсихотика и далее снижение дозировки первого препарата
3.	Резкая смена антипсихотиков	Одномоментная отмена первого антипсихотика с назначением второго

Стратегии сочетания антипсихотиков. Монотерапия антипсихотиками должна быть предпочтительной терапевтической стратегией. В некоторых индивидуальных случаях комбинированная терапия антипсихотиками может быть желательной. При ее выборе побочные эффекты и клиническая эффективность должны оцениваться более часто.

Стратегии усиления терапии (аугментации). Аугментация антипсихотической терапии некоторыми нормотимическими средствами может быть перспективной, однако ни один конкретный препарат пока не может быть достоверно рекомендован. Существуют лишь ограниченные данные о повышении эффективности терапии при дополнительном назначении антидепрессантов, хотя миртазапин является исключением. Ограниченные данные есть и об эффективности дополнительного назначения бензодиазепинов при шизофрении, кататонической шизофрении и нейролептической акатизии. Тем не менее бензодиазепины оказывают положительный эффект при купировании психомоторного возбуждения.

3.8. ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ АНТИПСИХОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Поддерживающую и профилактическую антипсихотическую терапию необходимо продолжать в период стабилизации и в стабильную фазу шизофрении; для всех пациентов с хроническим течением шизофрении показана долговременная терапия (табл. 10).

Таблица 10

Принципы применения антипсихотических препаратов в длительной противорецидивной терапии шизофрении

№	Принципы применения
1.	У больных шизофренией, перенесших один или несколько эпизодов, прием АПП и АВП в фазе ремиссии существенно снижает риск обострения и потому настоятельно рекомендован

№	Принципы применения
2.	У пациентов с первым эпизодом рекомендуется непрерывная антипсихотическая терапия в течение по крайней мере одного года. У пациентов с несколькими эпизодами следует решить вопрос о поддерживающей терапии на протяжении двух — пяти лет
3.	У пациентов с серьезными попытками суицида или грубым агрессивным поведением и очень частыми рецидивами в анамнезе рекомендуется продолжать антипсихотическую терапию на протяжении неопределенно долгого срока (пожизненная терапия)
4.	Выбор препарата для длительного лечения должен быть сделан пациентом и врачом совместно с учетом адекватной информации о пользе препарата и его побочных эффектах
5.	При поддерживающей терапии необходимо использовать антипсихотический препарат, характеризующийся наилучшей эффективностью и оптимальным профилем побочных эффектов у данного пациента в ходе эпизода обострения
6.	Выбор целевой дозы антипсихотика в стабильную фазу заболевания затрудняется тем, что не существует надежной стратегии определения минимальной дозы, которая предотвратит обострение
7.	Пациентам, перенесшим первый эпизод шизофрении, для поддержания ремиссии могут потребоваться меньшие дозы, чем пациентам с множественными эпизодами
8.	Следует выбирать наименьшую дозу, при которой не развиваются побочные эффекты, а риск обострения существенно снижается, и подавляются имеющиеся симптомы
9.	При необходимости коррекции терапии вследствие развития побочных явлений желательно избегать слишком быстрого и резкого снижения доз
10.	В целях снижения риска поздних дискинезий у пациентов, получавших АПП, их можно перевести на АВП, учитывая при этом риск развития сердечно-сосудистых и метаболических побочных эффектов
11.	При длительной терапии АВП обладают рядом преимуществ по влиянию на негативную симптоматику
12.	Постоянный прием антипсихотиков дает лучшие результаты, чем прерывистый; предпочтительной стратегией лечения является продолжительное применение пероральных или внутримышечных препаратов
13.	Следует наблюдать за продромальными признаками обострения и корректировать дозы
14.	Необходим непрерывный мониторинг побочных эффектов терапии и как можно более быстрая их коррекция
15.	В стабильной ремиссии, если есть разумные причины отказа от приема лекарственных препаратов (к примеру, недостаточная приверженность), можно рассмотреть стратегию прерывистого лечения антипсихотиками под контролем продромальных признаков, особенно у пациентов с благоприятным прогнозом, перенесших первый эпизод шизофрении. При этом очень важно, чтобы пациент самостоятельно мог распознать ранние настораживающие признаки и принять соответствующие меры
16.	Депонированные препараты являются средством выбора, особенно если пациент предпочитает такой вид терапии, поскольку это позволяет улучшить приверженность
17.	Для достижения оптимальной эффективности в предотвращении обострения пролонги должны назначаться в стандартных дозировках и со стандартными интервалами введения. До начала введения антипсихотика длительного действия можно также назначить пациенту несколько пробных доз пероральной формы препарата, чтобы избежать неожиданных тяжелых побочных эффектов
18.	При наличии побочных эффектов, а также после обсуждения ситуации с пациентом можно рекомендовать введение низких доз депо-препаратов с добавлением пероральных нейролептиков при появлении ранних продромальных признаков обострения

4. АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ (ПРЕПАРАТЫ-ДЕПО)

Разработка депонированных форм антипсихотических препаратов длительного действия расширила возможности терапии, особенно у пациентов с недостаточным комплаенсом.

Антипсихотические средства длительного действия преимущественно состоят из эфира нейролептического препарата в масляном растворе, который вводится с помощью глубоких внутримышечных инъекций. После инъекции препарат медленно высвобождается из места введения (за исключением рисперидона). Это приводит к установлению относительно стабильного уровня препарата в плазме на протяжении длительного периода, что позволяет вводить препарат один раз в 2–4 недели (за исключением тревикта).

Преимущества антипсихотических препаратов-депо необходимо соотносить с рядом их недостатков (табл. 11).

Таблица 11

Преимущества и недостатки антипсихотических препаратов пролонгированного действия

Характеристика	Свойства
Преимущества	Обеспечивают максимальную непрерывность терапевтического воздействия и надежный контроль за приемом антипсихотика, что снижает необходимость контролировать врачом соблюдение режима терапии
	Более стабильная и низкая концентрация нейролептика в крови (уменьшение риска развития «пиковых» побочных эффектов)
	Более безопасное достижение принципа минимальной эффективной дозы (поэтапное снижение)
	Более удобный для больных лекарственный режим, что имеет важное психотерапевтическое значение, поскольку сглаживает ощущение привязанности к лекарственным средствам
	Избегание проблем с абсорбцией в желудочно-кишечном тракте и эффектов, связанных с метаболизмом при первом прохождении через печень (более предсказуемый метаболизм и редкие лекарственные взаимодействия)
	Уменьшение риска случайной или преднамеренной передозировки
Недостатки	Уменьшение гибкости терапии
	Длительный период подбора оптимальной дозы
	Длительный период выведения препарата из организма в случае развития побочных эффектов
	Местные реакции в области инъекции

В РФ зарегистрированы пролонгированные формы АПП (табл. 12): галоперидол деканоат, флуфеназин (модитен-депо), флупентиксол (флюанксол-депо), зуклопентиксол (клопиксол-депо).

В последние годы появились пролонгированные формы АВП: рисперидон (рисполепт конста) и палиперидон (ксеплион, тревикта). В зависимости от препарата внутримышечные инъекции назначаются с разной частотой: один раз в 2 недели (рисполепт конста), один раз в месяц (ксеплион), один раз в 3 месяца (тревикта). Ожидается появление в РФ пролонгированной формы арипипразола (Абилифай Ментена).

Учитывая, что пролонгированные формы обладают длительным действием, перед первой инъекцией в целях оценки общей переносимости (например, аллергических реакций) необходимо дать тестовую дозу внутрь. Это позволяет свести к минимуму возможность развития длительной идиосинкразической реакции. Чтобы сделать терапию максимально безопасной и снизить вероятность появления побочных эффектов, начинать лечение следует с малых доз пролонгированных препаратов, а затем постепенно увеличивать дозировку.

Таблица 12

Антипсихотические препараты пролонгированного действия, зарегистрированные в РФ

Международное непатентованное название	**Доза, введение**	**Длительность действия**	**Торговое название**
Галоперидол	50–300 мг в/м	2–3 недели	Галоперидол Деканоат
Флуфеназин	25–100 мг в/м	2–4 недели	Модитен Депо
Флупентиксол	20–400 мг в/м	2–3 недели	Флюанксол Депо
Зуклопентиксол	200–750 мг в/м	2–3 недели	Клопиксол Депо
	100–150 мг в/м	2–3 суток	Клопиксол Акуфаз
Рисперидон	25–50 мг в/м	2 недели	Рисполепт Конста
Палиперидон	25–150 мг в/м	4 недели	Ксеплион
Палиперидон	175–525 мг в/м	3 месяца	Тревикта
Арипипразол	300 мг в/м 400 мг в/м	4 недели	Абилифай Ментена

Для безопасного и эффективного использования антипсихотических препаратов пролонгированного действия рекомендуется:

1) убедиться в том, что пациент хорошо переносит данный препарат, для чего следует провести пробу с пероральным приемом;

2) начинать инъекции с малых доз;

3) не увеличивать дозу депонированных препаратов слишком быстро, так как стабильная концентрация препарата в крови достигается лишь после 4–5 инъекций;

4) наблюдать за появлением у пациента побочных эффектов;

5) наблюдать за пациентом в течение длительного времени, прежде чем сделать заключение о том, что снижение дозы прошло успешно. При снижении дозы ухудшение состояния может наступить в течение нескольких недель.

Депо-формы атипичных антипсихотиков

К настоящему моменту имеется три депонированных препарата АВП: рисперидон в микросферах, палиперидон пальмитат и оланзапин памоат.

Рисперидон в микросферах (рисполепт конста) представляет собой водную суспензию микросфер, содержащих рисперидон в биорасщепляемой полимерной матрице. Интервал между его инъекциями составляет 2 недели. Перед переходом на монотерапию депо-препаратом необходим дополнительный пероральный прием рисперидона в течение первых трех недель. При использовании данной лекарственной формы высвобождение значимого количества рисперидона начинается через 3 недели после первой инъекции, после чего происходит постепенное длительное высвобождение препарата в течение 4–6 недель после первой инъекции.

Переход с пероральной формы рекомендуется выполнять следующим образом: пациенты, получавшие пероральный рисперидон в дозах менее или равных 3 мг в день, должны получить 25 мг рисперидона пролонгированного действия; пациенты, получавшие 3–5 мг в день рисперидона перорально, должны получить 37,5 мг; пациенты, получавшие более 5 мг рисперидона в день, должны получить 50 мг рисперидона пролонгированного действия в виде инъекции.

Палиперидон пальмитат (ксеплион) практически нерастворим в воде, растворимость достигается за счет технологии нанокристаллов (табл. 13).

После внутримышечной инъекции палиперидон пальмитат медленно растворяется в месте инъекции и подвергается ферментативному гидролизу до палиперидона, причем более высокие концентрации в плазме наблюдаются после начала терапии инъекциями в дельтовидную мышцу. У пациентов, никогда не принимавших палиперидон перорально или рисперидон перорально или парентерально, перед началом лечения препаратом ксеплион рекомендуется в течение 2–7 дней проверить переносимость палиперидона или рисперидона перорально. Начинают лечение препаратом ксеплион с дозы 150 мг в 1-й день и 100 мг через неделю (обе инъекции в дельтовидную мышцу). Рекомендуется поддерживающая доза 75 мг один раз в месяц; эффект может наблюдаться от

приема больших или меньших доз (в диапазоне 25–150 мг) в зависимости от индивидуальной переносимости и/или эффективности. После второй начальной дозы последующие поддерживающие инъекции можно проводить в дельтовидную или ягодичную мышцу.

Таблица 13

Различия пролонгированных инъекционных форм рисперидона и палиперидона пальмитата

Свойство	Рисполепт конста	Ксеплион
Действующее вещество	Рисперидон	Палиперидон
Технология	Микросферы	Нанокристаллы
Режим введения	Один раз в 2 недели	Один раз в 4 недели
Показания	Для поддерживающей терапии	Как для поддерживающей терапии, так и для купирования острых психозов
Начало терапии	Стартовая доза соответствует планируемой терапевтической	Особый режим начала терапии
Сопутствующий прием пероральных препаратов	Требуется в начале терапии	Не требуется «перекрытие»
Режим хранения	Требует низкотемпературного режима хранения и разведения перед инъекцией	Готовая суспензия с режимом хранения при комнатной температуре

Палиперидон пальмитат (тревикта) можно применять только после применения препарата ксеплион в течение по крайней мере 4 месяцев. Для корректного определения поддерживающей дозы до начала применения препарата тревикта рекомендуется вводить 2 последние ежемесячные инъекции в одной и той же дозировке. Применение тревикта следует начинать в день, соответствующий следующей запланированной инъекции препарата ксеплион, с использованием дозы препарата тревикта от 175 до 525 мг, рассчитанной исходя из предшествующей дозы препарата ксеплион; пересчет осуществляется с использованием коэффициента 3,5 (табл. 14).

Препарат тревикта можно вводить на 7 дней раньше или позже дня следующей запланированной инъекции препарата ксеплион. После первоначальной инъекции препарат тревикта следует вводить каждые 3 месяца. В случае необходимости допускается ступенчатая коррекция дозы каждые 3 месяца в диапазоне от 175 до 525 мг на основании индивидуальной переносимости и/или эффективности препарата. Вследствие длительности действия препарата тре-

викта ответ пациента на коррекцию дозы может проявиться лишь через несколько месяцев.

Таблица 14

Схема перевода с препарата ксеплион на препарат тревикта

Доза последней инъекции препарата ксеплион	Начальная доза препарата тревикта
50 мг	175 мг
75 мг	263 мг
100 мг	350 мг
150 мг	525 мг

Арипипразол (Абилифай Ментена) предназначен только для глубокого внутримышечного введения в дельтовидную или ягодичную мышцу. До начала терапии препаратом пролонгом необходимо установить переносимость арипипразола при приеме внутрь у пациентов, которые ранее не получали препарат. ***Начало терапии проводится в одном из двух режимов:***

1. В день начала терапии — одна инъекция препарата в дозе 400 мг с продолжением приема арипипразола внутрь в дозе от 10 до 20 мг в сутки в течение следующих 14 дней.

2. В день начала терапии — две отдельные инъекции препарата в дозе 400 мг в разные места введения с одновременным приемом внутрь одной дозы арипипразола 20 мг.

Для поддерживающей терапии препарат Абилифай Ментена вводят один раз в месяц (не ранее чем через 26 дней после предыдущей инъекции) в виде однократной внутримышечной инъекции в дозе 400 мг. Возможно снижения дозы до 300 мг один раз в месяц при возникновении нежелательных реакции при применении дозы 400 мг.

5. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

В последнее время уделяется особое внимание индивидуальным побочным эффектам различных АПП и АВП (табл. 15). Развитие определенных побочных эффектов антипсихотиков определяется их уникальным профилем связывания с различными рецепторами.

Таблица 15

Частота развития побочных эффектов при применении АВП и галоперидола

Препараты / Побочные эффекты	**Галоперидол**	**Арипипразол**	**Амисульприд**	**Зипразидон**	**Карипразин**	**Клозапин**	**Кветиапин**	**Луразидон**	**Оланзапин**	**Палиперидон**	**Рисперидон**	**Сертиндол**
Акатизия / паркинсонизм	+++	+	++	+	++	0	(+)	+	+	++	++	+
Поздняя дискинезия	+++	?	(+)	?	?	0	?	?	(+)	?	(+)	?
Судорожный синдром	+	0	0	?	?	++	0	?	0	0	0	0
Удлинение интервала QT	(+)	(+)	(+)	+	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	+
Нарушения обмена глюкозы	(+)	0	(+)	0	(+)	+++	+	(+)	+++	(+)	+	0
Нарушения липидного обмена	(+)	0	(+)	0	(+)	+++	+	(+)	+++	+	+	0
Тошнота, запоры и др. жалобы со стороны ЖКТ	+	?	++	0	(+)	+++	+	++	++	+	++	(+)

Препараты / Побочные эффекты	Галоперидол	Арипипразол	Амисульприд	Зипразидон	Карипразин	Клозапин	Кветиапин	Луразидон	Оланзапин	Палиперидон	Рисперидон	Сертиндол
Гипотензия	+	+	(+)	+	(+)	++	+(+)	(+)	+(+)	+	++	+
Агранулоцитоз, лейкопения	0	0	0	0	0	+	(+)	0	(+)	0	0	0
Увеличение массы тела*	+	(+)	+	(+)	+	+++	++	(+)	+++	++	++	(+)
Гиперпролактинемия	+++	0	+++	(+)	0	0	(+)	+	(+)	+++	+++	0
Седация	+	(+)	(+)	+	(+)	+++	+++	++	++	(+)	+	(+)
ЗНС	(+)	?	?	?	?	(+)	(+)	?	(+)	?	(+)	?
Холинолитические нарушения	(+)	0	0	(+)	(+)	+++	+	(+)	++	(+)	(+)	(+)
Сексуальные нарушения	+	(+)	+	(+)	+	++	(+)	(+)	+	+	+	(+)

Примечание: 0 — отсутствуют; (+) — отдельные случаи (отсутствует разница с плацебо); + — очень редкие побочные эффекты (менее 1 %); ++ — редкие побочные эффекты (менее 10 %); +++ — частые побочные эффекты (более 10 %); ? — данные отсутствуют.

* — увеличение массы тела в течение 6–10 нед.: + — незначительное (0–1,5 кг); ++ — среднее (1,5–3 кг); +++ — сильное (более 3 кг).

5.1. НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Применение высокопотентных АПП вызывает высокий риск развития ЭПС, к которым относятся: острая дистония, акатизия, псевдопаркинсонизм

и поздняя дискинезия (табл. 16). АВП в терапевтических дозировках реже приводят к развитию ЭПС по сравнению с АПП и имеют значительно меньший риск развития поздней дискинезии, чем АПП.

Добавление центральных антихолинергических средств, так называемых корректоров нейролептической терапии, снижение дозы типичного антипсихотика или перевод на лечение АВП (в настоящее время предпочтение отдается такой замене) составляют возможности выбора при возникновении нежелательных эффектов. Назначение корректоров нейролептической терапии для профилактики ЭПС при антипсихотической терапии необоснованно и не рекомендуется, так как они развиваются не у каждого больного. Кроме того, антипаркинсонические препараты могут способствовать развитию поздней дискинезии и ухудшать ее течение, а также вызывать лекарственную зависимость и когнитивные нарушения.

Таблица 16

Купирование побочных явлений нейролептической терапии

Нежелательное явление	Рекомендуемая терапия
Острая дистония	5–10 мг биперидена или дифенилгидрамин 50–75 мг
Псевдопаркинсонизм (акинето-ригидный симптомокомплекс)	Тригексифенидил 2–12 мг, бипериден 5–10 мг
Акатизия	Пропранолол 10–20 мг, бипериден 5–10 мг
Поздняя дискинезия	По возможности прекращение приема нейролептика. Витаминотерапия С, Е. Продолжение лечения атипичным антипсихотиком
ЗНС	Отмена нейролептика. Детоксикационная, инфузионная и гомеостатическая терапия, мышечные релаксанты (дантролен), непрямые агонисты дофамина

Острая дистония [25]. Острая дистония наиболее часто встречается в течение первой недели лечения АПП. Риск ее возникновения выше у больных моложе 40 лет, мужского пола, а также у пациентов, получающих высокопотентные типичные нейролептики. У больных развивается острая мышечная ригидность и спазмы, обычно в мышцах шеи, языка, лица и спины. Иногда пациент отмечает подострое (в течение 4–6 часов) появление «утолщения» языка или затруднения при глотании. Могут также наблюдаться опистотонус и окулогирные кризы. Острая дистония создает выраженный дискомфорт и пугает пациентов.

Лечение. Быстрое облегчение обычно приносят антихолинергические препараты, такие как бипериден (акинетон) или дифенилгидрамин (димедрол).

Псевдопаркинсонизм. Псевдопаркинсонизм (акинето-ригидный симптомокомплекс) включает в себя брадикинезию, ригидность, симптом зубчатого колеса, тремор, маскообразное лицо, сгорбленную позу, семенящую походку и слюнотечение. Редко встречается в ходе терапии атипичными антипсихотиками, за исключением рисперидона в дозах 8 мг и выше.

Лечение. Если доза антипсихотического препарата не менялась, то следует назначить фиксированную дозировку корректора и уменьшить дозу нейролептика до минимально эффективной. Предпочтителен перевод пациента на атипичные антипсихотики.

Акатизия. Акатизия субъективно переживается как интенсивное неприятное ощущение неусидчивости, необходимости двигаться, особенно выраженное в нижних конечностях. Пациент часто выглядит беспокойным, испытывая симптомы тревоги или возбуждения.

Лечение. Назначаются бета-адреноблокаторы (как средство первого выбора), антихолинергические средства и бензодиазепины.

Злокачественный нейролептический синдром. ЗНС представляет собой крайне тяжелую идиосинкразическую реакцию на прием нейролептических препаратов. ЗНС характеризуется дистонией, ригидностью, повышением температуры тела, вегетативной нестабильностью в виде тахикардии, делирием, миоглобинурией и повышением уровня креатининкиназы, лейкоцитов и печеночных ферментов. Распространенность ЗНС точно неизвестна, возникает у пациентов, получающих терапию АПП (до 1 %), и среди пациентов, получающих терапию АВП (еще реже). К факторам риска развития ЗНС относятся: острая ажитация, молодой возраст, мужской пол, ранее имевшаяся неврологическая патология, соматические заболевания, дегидратация, быстрое наращивание дозировки антипсихотика, использование высокопотентных препаратов и внутримышечных форм.

Лечение. Необходим тщательный уход за больным, детоксикационная, инфузионная и гомеостатическая терапия, контроль сердечной деятельности и почечной функции, профилактика пролежней. Дантролен, миорелаксант прямого действия, может уменьшить мышечную ригидность, гипертермию и тахикардию. Агонист дофамина бромокриптин влияет на некоторые симптомы ЗНС за счет центрального действия.

Поздняя дискинезия. Поздняя дискинезия представляет собой синдром длительно сохраняющихся или постоянных аномальных непроизвольных движений. Наиболее часто поздняя дискинезия вызывается длительным приемом АПП. Клинически поздняя дискинезия проявляется в виде непроизвольных движений языка, мышц лица и шеи, верхних и нижних конечностей, мышц тела или иногда мышечных групп, способствующих актам дыхания и глотания. Вначале обычно появляются движения щечно-язычных и жевательных мышц в виде «толкания» языка, высовывания языка, чмоканья губами, сжатия губ, жевательных движений и надувания щек. На начальных этапах могут отмечаться чрезмерные бесцельные движения лицевых мышц, включая гримасничанье, моргание и быстрые, подобные тику, движения лицевых или периорбитальных мышц.

Не установлено, что какой-либо АПП чаще других вызывает позднюю дискинезию. Нет четкой корреляции между развитием паркинсонизма в ходе лечения нейролептиками и риском поздней дискинезии.

Надежного лечения поздней дискинезии нет, поэтому наиболее оптимальным является предотвращение ее развития путем ограничения использования типичных нейролептиков лишь теми ситуациями, когда они действительно показаны. Применение атипичных антипсихотиков позволяет снизить риск возникновения поздних дискинезий.

Судорожный синдром. При приеме ряда антипсихотических препаратов увеличивается риск развития судорожных (эпилептических) припадков. Клозапин характеризуется наиболее высоким риском развития судорожного синдрома среди АВП. Среди АПП наибольший риск имеется при терапии хлорпромазином, а наименьший — галоперидолом.

5.2. МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Появление избыточного веса повышает риск развития сердечной патологии, гипертензии и диабета, может ухудшить соблюдение больным режима терапии. Все антипсихотики могут вызвать увеличение массы тела, однако для ряда препаратов этот риск особенно велик. Среди АВП оланзапин и клозапин приводят к наибольшему увеличению массы тела, за ними в убывающем порядке следуют кветиапин, рисперидон и амисульприд (умеренное и низкое увеличение массы тела) и зипразидон (наименьшее увеличение массы тела). Повышение уровня глюкозы, триглицеридов и гиперлипидемия связаны с приемом тех же антипсихотических препаратов, что приводят к увеличению массы тела.

Во избежание чрезмерной прибавки веса пациента необходимо информировать о подобном риске и рекомендовать ему соблюдение диеты и физические упражнения. Если во время приема препарата отмечается увеличение веса, то показано изменение терапии и переход на другой антипсихотик с менее выраженным влиянием на массу тела.

Гиперпролактинемия. Гиперпролактинемия может приводить к галакторее, нарушениям менструального цикла, сексуальным расстройствам, репродуктивной дисфункции у женщин, а также к галакторее и гинекомастии у мужчин. Риск повышения уровня пролактина и связанных с этим побочных эффектов установлен в отношении рисперидона, палиперидона и амисульприда, ряда АПП.

5.3. СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

К сердечно-сосудистым побочным эффектам антипсихотической терапии относятся: тахикардия, ортостатическая гипотензия, а также угрожающие жизни состояния, такие как миокардит, удлинение интервала QTc с развитием фибрилляции желудочков и возникновением внезапной коронарной смерти. Развитие гипотензии, а также тахикардии является характерным для низкопотентных АПП и клозапина. Некоторые АПП (например, тиоридазин) имеют высокий риск удлинения интервала QTc. Внутривенное введение галоперидола также связано с риском удлинения интервала QTc. В 2007 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) рекомендовало сопровождать внутривенное введение галоперидола непрерывным электрокардиографическим (ЭКГ) мониторингом. Среди АВП сертиндол и зипразидон могут приводить к значительному удлинению интервала QTc. Однако необходимо учитывать возможность развития данного осложнения и при приеме других АВП.

5.4. ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Гематологические побочные эффекты (например, лейкопения или агранулоцитоз) могут возникнуть при терапии любым антипсихотиком. Однако для клозапина характерен наиболее высокий риск развития угрожающего жизни агранулоцитоза, в особенности в течение первых шести месяцев с момента начала терапии. В связи с этим необходим регулярный контроль картины крови

(через 4, 12 недель терапии, затем ежегодно). При применении клозапина анализ крови проводится первые 18 недель еженедельно, а затем один раз в месяц. Пациентов необходимо инструктировать о том, чтобы они немедленно сообщали о любых признаках инфекции (например, ангина, повышение температуры тела). При развитии агранулоцитоза требуется незамедлительная отмена терапии.

5.5. ДРУГИЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Пациентам с шизофренией при риске развития седации не рекомендуется применение клозапина и кветиапина (в меньшей степени — оланзапина и луразидона).

В отношении низкопотентных АПП описаны аллергические и дерматологические побочные эффекты, хотя необходимо иметь в виду, что любой впервые назначаемый лекарственный препарат может привести к аллергической реакции. Низкопотентные типичные нейролептики способны действовать как фотосенсибилизаторы, приводя к тяжелым солнечным ожогам.

Повышение уровня печеночных ферментов могут вызывать практически любые антипсихотики. Некоторые нейролептики, особенно хлорпромазин, способны вызывать холестатическую желтуху.

Среди побочных эффектов антипсихотической терапии описаны офтальмологические эффекты, такие как накопление пигмента в хрусталике и роговице, ретинопатии, отек роговицы, нарушения аккомодации и глаукома. В целях предупреждения пигментной ретинопатии, помутнения роговицы и катаракты пациенты, получающие терапию тиоридазином и хлорпромазином в течение длительного периода, должны периодически проходить обследование у окулиста.

Все антипсихотики с антихолинергическим действием могут приводить к проблемам мочевыделительной системы, сухости в полости рта и слизистой глаз. Развитие запоров также связано с антихолинергическим эффектом антипсихотиков, наиболее высокий риск развития запоров на фоне терапии клозапином или оланзапином.

В целях профилактики развития побочных явлений при проведении антипсихотической фармакотерапии рекомендуется регулярно проводить ряд лабораторных и клинических исследований (табл. 17).

Таблица 17

График мониторирования некоторых соматических показателей при применении антипсихотической фармакотерапии

Показатели	До лечения	4 недели	8 недель	12 недель	Ежеквартально	Ежегодно
Вес (индекс массы тела), объем талии	X	X	X	X	X	X
АД	X	X	–	X	–	X
Содержание сахара в крови (натощак)	X	–	–	X	–	X
Содержание липидов (ЛПНП, ЛПВП) в крови (натощак)	X	–	–	X	–	X
Формула крови*	X	X	–	X	–	X
ЭКГ	X	X	–	–	X	X
ЭЭГ	X	X	–	–	–	–

Примечание:

* — при применении клозапина — первые 18 недель еженедельно, а затем один раз в месяц.

6. ПРИМЕНЕНИЕ АНТИПСИХОТИКОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ РАССТРОЙСТВАХ

6.1. ПРИМЕНЕНИЕ АНТИПСИХОТИКОВ ПРИ ФЕБРИЛЬНОЙ КАТАТОНИИ [22]

Пациентам с фебрильной кататонией рекомендуется проведение инфузионной терапии плазмозамещающими кристаллоидными и коллоидными растворами в целях восполнения объема циркулирующей крови и коррекции водно-электролитных нарушений, кислотно-шелочное состояние крови и гемодинамики; в целях купирования возбуждения и кататонических расстройств необходимо назначение анксиолитиков производных бензодиазепина — в высоких дозах (лоразепам, диазепам, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин).

Пациентам с фебрильной кататонией не рекомендуется для купирования психомоторного возбуждения и кататонических расстройств назначение антипсихотических средств, поскольку они могут привести к ухудшению психического и соматического состояния пациентов. Данные об эффективности применения хлорпромазина носят противоречивый характер и основываются на нерандомизированных и неконтролируемых исследованиях. При лечении злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС) рекомендуется полная отмена антипсихотических средств.

6.2. ПРИМЕНЕНИЕ АНТИПСИХОТИКОВ ПРИ БИПОЛЯРНОМ АФФЕКТИВНОМ РАССТРОЙСТВЕ [1]

Маниакальные и смешанные состояния. На начальном этапе терапии мании или гипомании допустима монотерапия нормотимиком (препараты лития, вальпроаты, карбамазепин, окскарбазепин топирамат, габапентин) или АВП. При недостаточном эффекте монотерапии нормотимиком следует присоединить к схеме антипсихотик (АВП или галоперидол).

При этом в первые дни предпочтительным является в/м путь введения. На данном этапе среди АВП внутримышечная инъекционная форма существует только у зипразидона. При отсутствии эффекта следует присоединить инъекционные бензодиазепины и/или применить седативные нейролептики (хлорпромазин, инъекционный «короткий» пролонг зуклопентиксола, хлорпротиксен). В случае недостаточной эффективности возможно присоединение второго нор-

мотимика в сочетании с АВП или АПП. На стадии отсутствия эффекта в двух последовательно примененных курсах АВП или АПП назначается клозапин. Возможна также комбинация двух АВП и антиконвульсанта. Для поддерживающей терапии применение АВП в большинстве случаев предпочтительнее АПП в первую очередь за счет их лучшей переносимости (менее выраженные седация, риск развития ЭПС, риск гиперпролактинемии, депрессогенное действие, риск инверсии фазы).

После купирования острого МС для всех больных на этапе стабилизации состояния (долечивание) нормотимическую терапию или комбинацию препаратов рекомендовано продолжать на протяжении 3–4 месяцев, постепенно уменьшая или отменяя седативную антипсихотическую терапию АПП. Пациентам с продолжающейся литической редукцией симптоматики рекомендована дальнейшая нормотимическая терапия в сочетании с АВП. Пациентам, у которых наблюдается развитие раннего рецидива в период снижения дозы или сразу после отмены АВП, рекомендуется возобновление комбинированной терапии.

Психомоторное возбуждение и агрессивность. Пероральная, буккальная (ородиспергируемые таблетки) психофармакотерапия антипсихотиками рекомендуется в качестве первого шага при условиях возможности ее применения (наличия комплаентности).

Комбинированная внутримышечная психофармакотерапия показана пациентам с психомоторным возбуждением при неэффективности внутримышечной монотерапии. При использовании данной комбинации необходимо учитывать повышенный риск развития побочных эффектов, что требует постоянного наблюдения за пациентом. Обычно используются комбинации галоперидола с производными бензодиазепина, причем в первую очередь рекомендуется лоразепам (внутрь 2–4 мг/сут) или прометазин.

При неэффективности комбинированной парентеральной внутримышечной терапии в целях купирования психомоторного возбуждения у пациентов с психомоторным возбуждением рекомендовано внутривенное введение производных бензодиазепина (диазепам, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин) либо антипсихотических средств (галоперидол, хлорпромазин, дроперидол).

При применении внутривенного пути введения предпочтителен капельный способ. При внутривенном введении препаратов необходимы: постоянное наблюдение персонала у постели больного, мониторинг ЭКГ, артериального давления и сатурации. При внутривенном применении дроперидола (2,5–10 мг/сут) из-за риска удлинения интервала QT мониторинг ЭКГ является стро-

го обязательным. Данные требования осуществимы в условиях отделения интенсивной терапии.

Купирующая терапия депрессии при биполярном аффективном расстройстве

Терапия биполярной депрессии 1-го типа без психотической симптоматики

Для терапии первого выбора рекомендована одна из следующих терапевтических опций:

- кветиапин;
- лития карбонат;
- ламотриджин;
- луразидон;
- карипразин;
- комбинация луразидона с литием карбоната или вальпроевой кислотой.

При неэффективности терапии первого выбора рекомендовано использование комбинации нормотимической терапии и АВП первого выбора, комбинация оланзапина с флуоксетином (начальная доза составляет 5 мг оланзапина и 20 мг флуоксетина в сутки), другие комбинации АВП с антидепрессантами из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), назначение арипипразола до 5–30 мг/сут или оланзапина до 5–20 мг/сут.

Терапия биполярной депрессии 1-го типа с психотическими симптомами

Рекомендовано назначение комбинации нормотимической терапии с АВП. При недостаточной эффективности — добавление арипипразола (5–30 мг/сут) или оланзапина (5–20 мг/сут). В отдельных клинических случаях возможно назначение АПП, однако в связи с предрасположенностью больных с биполярным аффективным расстройством (БАР), особенно в период депрессии, к развитию неврологических побочных эффектов предпочтение следует отдавать АВП.

Терапия биполярной депрессии 2-го типа без психотической симптоматики

Рекомендовано назначение кветиапина, при его неэффективности — нормотимиков (лития карбонат, ламотриджин), ЭСТ, антидепрессантов (сертралин, венлафаксин).

Терапия биполярной депрессии 2-го типа с психотическими чертами

Рекомендовано назначение комбинации нормотимической терапии с АВП. В отдельных клинических случаях возможно назначение АПП, однако в связи с предрасположенностью больных с БАР, особенно в период депрессии, к развитию неврологических побочных эффектов предпочтение следует отдавать АВП.

Терапия смешанного состояния с преобладанием депрессивной симптоматики (смешанная депрессия)

Рекомендован зипразидон (эффективность изучена только при смешанных состояниях в рамках БАР 2-го типа), назначение оланзапина в виде монотерапии или в комбинации с флуоксетином, луразидона, ЭСТ или других нормотимиков.

Терапия первого выбора при смешанных состояниях с преобладанием маниакальной симптоматики (смешанная мания)

Рекомендуется назначение оланзапина, зипразидона или карипразина в качестве монотерапии или комбинации с нормотимическими средствами, оланзапина в сочетании с вальпроевой кислотой, монотерапия арипипразолом или палиперидоном, кветиапина с нормотимической терапией. При неэффективности — назначение клозапина в дозах 200–900 мг/сут, рисперидона (1–6 мг/сут), АПП, других нормотимиков (габапентин, окскарбазепин, лития карбонат).

6.3. ПРИМЕНЕНИЕ АНТИПСИХОТИКОВ ПРИ ТЯЖЕЛОМ ДЕПРЕССИВНОМ РАССТРОЙСТВЕ С ПСИХОТИЧЕСКИМИ СИМПТОМАМИ [5]

Пациентам с тяжелым депрессивным эпизодом с психотическими симптомами рекомендовано с первых дней назначение антидепрессанта с широким спектром нейрохимического механизма действия (ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, трициклические антидепрессанты) в сочетании с АВП. Если прием препарата per os затруднен в связи с психическим состоянием больного, возможно в/м применение антипсихотических средств. В случае хорошей переносимости дозы препаратов быстро доводят до максимальных.

Всем пациентам с резистентностью к антидепрессивной монотерапии рекомендована аугментация эффекта АВП: присоединение к антидепрессанту кветиапина (50 мг/сут) с возможным повышением дозы до 300–600 мг/сут, арипипразола до 5–15 мг/сут, оланзапина до 5–10 мг/сут (в сочетании с флуоксетином) и рисперидона до 0,25–3 мг/сут.

При присоединении любого АВП возрастает общее число побочных эффектов, включая гиперпролактинемию, метаболические нарушения (увеличение массы тела, дислипидемия, нарушение углеводного обмена), лейкопению, седацию и сонливость, антихолинергические и экстрапирамидные побочные эффекты, что требует тщательной оценки соотношения «риск — польза» при их применении вместе с антидепрессантами.

Пациентам с резистентностью к антидепрессивной монотерапии при наличии дополнительных симптоматических показаний (например, тревоги, фобиях, ипохондрических и психотических симптомах) рекомендована аугментация эффекта АПП, включая присоединение к антидепрессанту сульпирида или флупентиксола.

6.4. ПРИМЕНЕНИЕ АНТИПСИХОТИКОВ ПРИ ДЕЛИРИИ, НЕ ОБУСЛОВЛЕННОМ АЛКОГОЛЕМ И ДРУГИМИ ПСИХОАКТИВНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ, У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА [4]

Для лечения делирия, не связанного с приемом алкоголя и других психоактивных веществ, не рекомендуется использовать препараты из группы антипсихотических средств. Это связано не только с частым отсутствием лечебного эффекта на фоне терапии антипсихотическими средствами, но и с большей ча-

стотой побочных реакций у пожилых пациентов по сравнению с больными молодого возраста. Лечение антипсихотическими средствами следует проводить только в случае невозможности коррекции поведенческих нарушений другими способами, а также при непосредственной угрозе для жизни и здоровья пациента и медицинского персонала.

При невозможности коррекции поведенческих нарушений нефармакологическими способами, а также при непосредственной угрозе жизни и здоровью пациента и медицинского персонала на фоне психомоторного возбуждения антипсихотическая терапия рекомендована к использованию в минимальной эффективной дозировке в максимально короткие сроки и наиболее целесообразна при гиперактивном варианте делирия. Терапию делирия рекомендуется начинать с антипсихотических средств атипичного ряда. Пациентам с делирием при психомоторном возбуждении, как правило, назначают зипразидон в виде лиофилизата для приготовления раствора для внутримышечных инъекций (нач. дозировка — 10 мг, макс. — 40 мг) или рисперидон (нач. доза — 0,5 мг) с повторным приемом не ранее 2–4 часов после первой дозы.

При невозможности купирования делирия препаратами атипичного ряда рекомендуется в качестве препарата выбора галоперидол (внутрь в виде таблеток или капель: начальная разовая дозировка — 0,5 мг, суточная дозировка — 1–10 мг, разделенная на 2–3 приема; в случае сохранения возбуждения дозировку можно увеличивать с интервалом от 2 до 4 часов до достижения максимальной дозы — 10 мг).

После регресса проявлений делирия рекомендовано снижение дозы антипсихотического средства вплоть до полной его отмены. В случае возобновления при этом психотической симптоматики следует вновь обратиться к антипсихотической терапии (по возможности на уровне более низких доз). Повторная попытка прекращения психотропной терапии при стабильности психического и соматического состояния должна быть апробирована через 3 месяца.

6.5. ПРИМЕНЕНИЕ АНТИПСИХОТИКОВ ПРИ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ И ПСИХОТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ ПРИ ДЕМЕНЦИИ [6]

При развитии поведенческих и психотических нарушений у пациентов с деменцией рекомендуется назначение атипичных нейролептиков (антипсихотиков) в минимальных дозировках. Данные препараты следует использовать только при неэффективности максимальных доз препаратов базисной терапии и

немедикаментозных мероприятий, а также после исключения соматических причин развития психических симптомов или их связи с приемом лекарственных препаратов.

Использование нейролептиков (антипсихотиков), как типичных, так и атипичных, потенциально увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений и повышает смертность среди пожилых пациентов с деменцией. В наибольшей степени данные риски выражены при использовании типичных нейролептиков (антипсихотиков) (хлорпротиксена, галоперидола), поэтому их применение, особенно в больших дозах, у пациентов с деменцией нежелательно.

Атипичные нейролептики (антипсихотики) назначаются в минимально эффективной дозировке на короткий период. После стабилизации симптомов рекомендуется постепенная отмена антипсихотического препарата. Кветиапин и рисперидон являются наиболее изученными атипичными нейролептиками (антипсихотиками) при болезни Альцгеймера. Необходимо начинать терапию с самых минимальных доз: кветиапин — стартовая доза 12,5 мг на ночь с постепенным увеличением при необходимости до 25–200 мг/сут в два приема (следует помнить о возможности развития ортостатической гипотензии и холинергических эффектах, ассоциированных с более высокими дозами препарата); рисперидон — в дозировке 0,5–1 мг/сут, при необходимости дозировка может быть увеличена до 1,5–2 мг/сут в 2 приема (утро и вечер). Наиболее частыми нежелательными явлениями при приеме рисперидона являются: мышечная слабость, заторможенность, сонливость, легкая скованность, гипо- и амимия. Данные симптомы обычно появляются к концу 4-й недели терапии, и чаще всего при приеме в дозировке выше 1,0 мг/сут. Обычно после снижения дозировки препарата данные симптомы исчезают.

При отсутствии эффекта на антипсихотический препарат в течение 5–7 дней его следует заменить другим. Препараты назначаются на срок продолжительностью 3–4 недели, и при исчезновении симптомов дозировку препарата постепенно снижают до полной его отмены. Если на фоне снижения дозировки симптомы появляются вновь, то прием антипсихотика может быть продолжен на долгосрочной основе при условии регулярного анализа риска и выгоды данной терапии. При неэффективности атипичных нейролептиков (антипсихотиков) в отдельных случаях в качестве препарата второй линии терапии возможно использование галоперидола и других типичных нейролептиков (антипсихотиков).

Применение атипичных нейролептиков (антипсихотиков) у пациентов с лобно-височной деменцией рекомендуется только при поведенческих и пси-

хотических симптомах, вызывающих выраженный дистресс. Не проведено ни одного исследования в целях эффективности и безопасности применения антипсихотиков у пациентов с лобно-височной деменцией. Имеются отдельные серии наблюдений с хорошей эффективностью рисперидона, арипипразола в отношении поведенческих симптомов, однако это не позволяет рекомендовать их к применению с учетом увеличения риска смерти у пациентов с деменцией в 1,5 раза, даже при применении атипичных форм нейролептиков (антипсихотиков). Назначение нейролептиков (антипсихотиков) может быть оправдано только тогда, когда ожидаемая польза превышает объективные риски. Терапия антипсихотиками всегда должна начинаться с минимальных доз с постепенным наращиванием их до эффективной, а при купировании острой симптоматики должна быть предпринята попытка их постепенной отмены. Предпочтение атипичным нейролептикам (антипсихотикам) продиктовано частым сочетанием с экстрапирамидной симптоматикой и риском ухудшения этих проявлений.

При лечении деменции с тельцами Леви для коррекции флуктуаций при недостаточном эффекте антихолинэстеразных средств и мемантина могут применяться малые дозы атипичных нейролептиков (антипсихотиков). В острых ситуациях, сопровождающихся выраженным возбуждением, угрозой жизни и здоровья как самого пациента, так и окружающих, рекомендуется применение малых доз атипичных нейролептиков (антипсихотиков) — клозапина или кветиапина. Применение других атипичных или типичных нейролептиков (антипсихотиков) не рекомендуется.

Кветиапин и клозапин являются наиболее изученными атипичными нейролептиками (антипсихотиками), применяющимися при деменции с тельцами Леви. Следует начинать терапию с самых минимальных доз: клозапин — стартовая доза 6,25 мг на ночь с постепенным увеличением при необходимости до 12,5 мг/сут (ввиду угрозы агранулоцитоза рекомендуется контроль лейкоцитов раз в неделю в течение как минимум 6 месяцев); кветиапин — стартовая доза 12,5 мг на ночь с постепенным увеличением при необходимости до 25–75 мг/сут (может провоцировать артериальную гипотензию и требует контроля АД). Назначение антипсихотиков должно происходить только тогда, когда не удается добиться коррекции симптомов другими подходами. Имеется в виду назначение антихолинэстеразных средств, мемантина и применение немедикаментозных методов. Вследствие гиперчувствительности к нейролептикам (антипсихотикам) назначение иных препаратов этой группы (помимо кветиапина и клозапина), прежде всего типичных нейролептиков, не рекомендуется, так как

использование даже их малых доз чревато резким ухудшением с развитием состояния, сходного со злокачественным нейролептическим синдромом или акинетическим кризом.

6.6. ПРИМЕНЕНИЕ АНТИПСИХОТИКОВ ПРИ СПЕЦИФИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ ЛИЧНОСТИ [14]

Применение антипсихотических средств у лиц с расстройствами личности оправдано для купирования психотической симптоматики, возникающей в рамках динамики расстройств личности, а также коррекции эмоционально-поведенческих нарушений, контроля импульсивности, гневливости. При явлениях острого психомоторного возбуждения в качестве купирующей терапии рекомендуется назначение традиционных антипсихотических средств: хлорпромазина (25–1 500 мг/сут), промазина (20–2 000 мг/сут), левомепромазина (50–400 мг/сут), тиоридазина (50–800 мг/сут), алимемазина (5–30 мг/сут), хлорпротиксена (50–1 200 мг/сут), перфеназина (4–24 мг/сут). В последующем для курсового лечения показано назначение атипичных атипсихотических средств на период не более 3 месяцев. Необходимо тщательно наблюдать за симптомами-мишенями и при отсутствии клинического улучшения прием антипсихотического средства следует прекратить.

Перициазин является традиционным антипсихотическим средством, применяемым для коррекции «неспецифической агрессивности» различного генеза, в том числе «психопатической агрессивности». Для купирования выраженного психомоторного возбуждения с импульсивностью, агрессивными действиями у пациентов с расстройствами личности рекомендуется назначение перициазина в дозе 10–30 мг/сутки. В связи с малым количеством современных исследований (большинство исследований выполнено в 1960-х гг.), подтверждающих безопасность перициазина, возможностью развития экстрапирамидных осложнений перициазин не может быть отнесен к препаратам первой линии в лечении пациентов с расстройством личности.

Из традиционных антипсихотических препаратов для коррекции гневливости, враждебности, раздражительности, импульсивного поведения пациентов с расстройствами личности рекомендуется назначение галоперидола в низких дозах (4–5 мг/сут). Учитывая выраженность побочных эффектов, усугубление депрессивных симптомов, что может быть связано с ухудшением комплаентно-

сти, галоперидол для лечения пациентов с расстройствами личности не может являться препаратом первой линии.

Более целесообразно применение «атипичных» антипсихотических средств. Для коррекции гневливости, враждебности, раздражительности, импульсивного поведения рекомендуется назначение кветиапина (300–600 мг/сут), рисперидона (4–8 мг/сут), сертиндола (12–24 мг/сут), сульпирида (50–1 600 мг/сут), сультоприда (50–1 600 мг/сут), амисульприда (50–1 200 мг/сут), зуклопентиксола (10–100 мг/сут), флупентиксола (3–40 мг/сут).

При тревоге, гневливости, импульсивности, агрессивности у лиц с пограничным расстройством личности рекомендуется назначение оланзапина (2,5–7 мг/сут). Сведения о влиянии оланзапина на депрессивную симптоматику у лиц с пограничным расстройством личности носят противоречивый характер, поэтому его применение при преобладании в клинической картине депрессивных расстройств не рекомендуется.

Другим атипичным антипсихотическим средством, которое используется для купирования агрессивности, враждебности и ажитации у лиц с пограничным расстройством личности, является арипипразол (15 мг/сут).

При выраженной импульсивности, агрессивном поведении, суицидальных тенденциях рекомендуется назначение клозапина (25–550 мг/сут).

В связи с риском развития серьезных осложнений (агранулоцитоз) клозапин не может являться препаратом первой линии и назначается только при отсутствии эффекта от применения других препаратов.

Для купирования депрессивно-тревожных расстройств, импульсивности у пациентов с пограничным расстройством личности не рекомендуется назначение зипразидона.

6.7. ПРИМЕНЕНИЕ АНТИПСИХОТИКОВ ПРИ УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТИ СО ЗНАЧИТЕЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ПОВЕДЕНИЯ [17]

При умственной отсталости со значительными нарушениями поведения, сопровождающимися психомоторной расторможенностью, агрессией и аутоагрессией, психотическими состояниями, рекомендуется несколько лекарственных препартов.

Рисперидон. Назначается краткосрочно (до 6 недель) при симптоматическом лечении непрекращающейся агрессии, поддающейся нефармакологическим методам коррекции, и при риске причинения вреда пациентом самому се-

бе и другим лицам. Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Наблюдаемыми нежелательными реакциями (частота возникновения свыше 10 %) являлись: паркинсонизм, головная боль и бессонница, седация/сонливость.

Левомепромазин. Показанием для применения препарата служат психотические состояния, протекающие с явлениями двигательного беспокойства, тревоги, страха. Режим дозирования: внутрь взрослым в начале лечения 25–50 мг/сут в 1–2 приема. При необходимости суточная доза может быть постепенно увеличена до 200–300 мг в несколько приемов. Противопоказания к применению: хроническая сердечная недостаточность в фазе декомпенсации, артериальная гипотензия, заболевания органов кроветворения, заболевания печени, лактация. Основные побочные действия: со стороны ЦНС: акатизия, нечеткость зрения; со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипотензия, тахикардия; со стороны пищеварительной системы: диспептические явления (при приеме внутрь); редко — холестатическая желтуха.

Клозапин. Применяется для лечения коморбидной психотической симптоматики у умственно отсталых. Препарат оказывает выраженное антипсихотическое и седативное действие. Практически не вызывает экстрапирамидных нарушений. Развитие терапевтического эффекта характеризуется этапностью: быстрое наступление снотворного и седативного действия; купирование беспокойства, психомоторного возбуждения и агрессивности (через 3–6 дней); антипсихотическое действие (через 1–2 нед.); действие на симптомы негативизма (через 20–40 дней). Дозу устанавливают индивидуально. Для приема внутрь разовая доза составляет 50–200 мг, суточная — 200–400 мг. Лечение обычно начинают с дозы 25–50 мг, затем ее постепенно увеличивают на 25–50 мг в день и доводят до 200–300 мг/сут в течение 7–14 дней. Суточную дозу можно применять однократно перед сном или 2–3 раза в сутки после еды. При отмене лечения следует постепенно снижать дозу в течение 1–2 недель. После достижения терапевтического эффекта переходят на поддерживающий курс. Наиболее опасные побочные явления со стороны системы кроветворения: гранулоцитопения вплоть до агранулоцитоза, лейкопения, тромбоцитопения.

Тиоридазин. Применяется при психотических расстройствах, сопровождающихся гиперактивностью и возбуждением, тяжелыми нарушениями поведения, связанными с психотическими расстройствами или неврологическими заболеваниями, которые сопровождаются агрессивностью, неспособностью к

длительной концентрации внимания, пониженной устойчивостью к развитию фрустрации. При приеме внутрь суточная доза для взрослых и детей старше 12 лет составляет 20–800 мг/сут, кратность применения — 2–4 раза в сутки. Курс лечения высокими дозами продолжают не более 5 недель. Пациенты должны быть проинформированы о том, что прием тиоридазина связан с потенциально фатальными нарушениями ритма сердца. Риск таких нарушений может возрастать при приеме некоторых препаратов совместно с тиоридазином.

Хлорпромазин. Препарат купирует различные виды психомоторного возбуждения, бред и галлюцинации, страх и тревогу у больных с умственной отсталостью. Доза устанавливается индивидуально. При приеме внутрь для взрослых разовая доза составляет 10–100 мг, суточная — 25–600 мг.

Хлорпротиксен. Препарат оказывает антипсихотическое, антидепрессивное, седативное, противорвотное действие, обладает альфа-адреноблокирующей активностью. Режим дозирования индивидуальный. Для приема внутрь для взрослых суточная доза варьирует от 50 до 100 мг. Побочные явления со стороны ЦНС: возможны психомоторное торможение, слабовыраженный экстрапирамидный синдром, повышенная утомляемость, головокружение; в единичных случаях возможно парадоксальное усиление беспокойства.

Галоперидол. Препарат применяется для купирования агрессивного вызывающего поведения у умственно отсталых и при коморбидной галлюцинаторно-параноидной симптоматике. Галоперидол оказывает выраженный антипсихотический и противорвотный эффект. Для купирования психомоторного возбуждения галоперидол в первые дни назначают внутримышечно по 2–5 мг 2–3 раза в сутки либо внутривенно в той же дозировке (ампулу следует развести в 10–15 мл воды для инъекций). Побочные явления со стороны ЦНС: экстрапирамидные расстройства разной степени выраженности, паркинсонизм. У большинства больных отмечаются: преходящий акинето-ригидный синдром, окулогирные кризы, акатизия, дистонические явления.

Зуклопентиксол. Препарат вызывает быстрый, преходящий, зависимый от дозы седативный эффект до развития антипсихотического действия. Показанием для приема внутрь являются: умственная отсталость в сочетании с психомоторным возбуждением, ажитацией и другими расстройствами поведения. При умеренных и выраженных психотических расстройствах начальная доза составляет 20 мг/сут и при необходимости может быть увеличена на 10–20 мг с интервалом 2–3 дня и доведена до 75 мг/сут и более. Побочные явления со сто-

роны ЦНС и периферической нервной системы: на начальном этапе лечения возможно развитие экстрапирамидных симптомов (в большинстве случаев они корригируются снижением дозы и/или назначением противопаркинсонических препаратов, однако регулярное профилактическое действие последних не рекомендуется). Зуклопентиксол может вызывать также головокружение, сонливость, нарушение аккомодации.

6.8. ПРИМЕНЕНИЕ АНТИПСИХОТИКОВ ПРИ ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНОМ РАССТРОЙСТВЕ [8]

В качестве лекарственных средств при обсессивно-компульсивном расстройстве (ОКР) рекомендуются антидепрессанты, в первую очередь селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), при неэффективности — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) и кломипрамин.

Один из наиболее изученных методов преодоления рефрактерности при ОКР — добавление антипсихотических средств к уже проводимой терапии СИОЗС. Примерно у трети пациентов в течение 4–8 недель такой комбинированной терапии отмечается значительное улучшение состояния. В настоящее время ни один антипсихотический препарат не зарегистрирован по этому показанию ни у нас в стране, ни за рубежом.

Для галоперидола, рисперидона и арипипразола имеются положительные результаты в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), систематических обзорах и мета-анализах, поэтому эти препараты в первую очередь рекомендуются для применения в рефрактерных случаях ОКР.

Начальная доза галоперидола составляет 2 мг/сут первые 3 дня, далее, в зависимости от реакции пациента на лечение, дозу постепенно увеличивают на 2 мг/сут каждые три дня до 10 мг/сут и распределяют на 2–3 приема. Высокие дозы галоперидола при ОКР изучены мало, и их применяют в редких случаях (максимальная доза — 10 мг/сут). При возникновении ЭПС присоединяют препараты с центральным антихолинергическим действием.

Рисперидон обладает лучшей переносимостью, чем галоперидол (реже провоцирует ЭПС), и с большей вероятностью приводит к улучшению симптомов тревоги и депрессии. Начальная доза рисперидона составляет 0,5–1 мг/сут, далее, в зависимости от переносимости, дозу постепенно увеличивают на 0,5–1 мг в день (в большинстве случаев до 2–4 мг/сут) и распределяют на 2 приема.

Высокие дозы рисперидона при ОКР изучены недостаточно, и их применяют в редких случаях (максимальная доза — 6 мг/сут).

Начальная доза арипипразола составляет 5 мг/сут каждый день, дозу постепенно (один раз в 2 недели) увеличивают на 5 мг до достижения максимальной — 20 мг/сут. Терапевтическая и поддерживающая доза составляет 10–15 мг/сут один раз в день. Применение более высоких доз арипипразола при ОКР изучено недостаточно (максимально применявшаяся доза — 20 мг/сут). В отличие от других АВП арипипразол не дает сомноленции и прибавки веса.

Данные об эффективности кветиапина, оланзапина и палиперидона при рефрактерном ОКР менее убедительны, поэтому эти средства рекомендуются в качестве второй линии аугментирующей терапии СИОЗС.

Начальная доза кветиапина составляет 25 мг/сут. При хорошей переносимости дозу повышают еженедельно на 25 мг/сут до терапевтической дозы в 200 мг/сут. Доза обычно распределяется на 2–3 приема в день. В зависимости от клинического эффекта и индивидуальной переносимости доза может повышаться до максимальной — 600 мг/сут. Кветиапин обладает антидепрессивным и противотревожным эффектом, что может быть использовано у пациентов с соответствующей коморбидной симптоматикой.

Начальная доза оланзапина составляет 5 мг/сут. Дозу в зависимости от эффекта еженедельно увеличивают на 5 мг до 10–15 мг один раз в день. Высокие дозы оланзапина при ОКР изучены недостаточно, и их применяют в редких случаях (максимальная доза — 20 мг/сут).

Начальная доза палиперидона составляет 3 мг/сут, далее, в зависимости от переносимости, дозу постепенно увеличивают на 3 мг в день с интервалом в 5 дней. Терапевтическая доза в большинстве случаев составляет 6 мг/сут один раз в день. Более высокие дозы палиперидона при ОКР изучены недостаточно (максимальная изученная доза — 9 мг/сут).

Хотя данные об эффективности амисульприда в качестве адъювантного средства при рефрактерном ОКР получены лишь в одном открытом исследовании, препарат рекомендуется для применения при неэффективности или непереносимости вышеперечисленных антипсихотических препаратов. Начальная доза амисульприда составляет 200 мг/сут один раз в день, терапевтическая — 200–600 мг/сут. Доза более 400 мг/сут распределяется на два приема. Высокие дозы амисульприда при ОКР изучены недостаточно, и их применяют в редких случаях (максимальная изученная доза — 600 мг/сут).

Клозапин не рекомендуется к использованию при ОКР в связи с отсутствием убедительных данных о его эффективности. Кроме того, клозапин способен провоцировать возникновение обсессивно-компульсивных симптомов либо приводить к экзацербации уже имеющихся обсессий и компульсий у пациентов с шизофренией (этот риск дозозависим и составляет 20–25 % при первичном назначении пациенту с шизофренией клозапина).

6.9. ПРИМЕНЕНИЕ АНТИПСИХОТИКОВ ПРИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ СТРЕССОВОМ РАССТРОЙСТВЕ [10]

Пациентам с посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР) при отсутствии эффекта на предыдущие курсы терапии или при наличии таких симптомов, как вторгающиеся мысли о травматическом событии, флешбэки, эксплозивность, агрессивное поведение, нарушение сна, а также при наличии диссоциативных симптомов, дезорганизованного поведения, коморбидных психотических расстройств рекомендовано назначение антипсихотических средств в соответствии с показаниями (табл. 18). Назначение антипсихотических средств в низких дозировках может быть использовано в качестве дополнительной терапии к стандартной схеме лечения.

Таблица 18

Антипсихотики в терапии ПТСР

Группа антипсихотиков	Препараты	Рекомендуемые дозы
Антипсихотики второго поколения	Рисперидон	0,5–8 мг/сут
	Кветиапин	50–300 мг/сут
	Оланзапин	5–20 мг/сут
Антипсихотики первого поколения	Тиаприд	200–300 мг/сут
	Хлорпротиксен	15–100 мг/сут
	Алимемазин	15–80 мг/сут

Пациентам с ПТСР при наличии показаний из антипсихотических средств рекомендовано назначать рисперидон (0,5–8 мг/сут), кветиапин (50–300 мг/сут) в целях коррекции симптоматики.

Антипсихотические средства могут быть использованы в качестве препаратов третьей линии из-за большого количества побочных эффектов, таких как акатизия или экстрапирамидные расстройства, метаболический синдром, притом что для лечения ПТСР используются более низкие дозы.

Пациентам с резистентным к терапии ПТСР рекомендовано назначение оланзапина в дозировке 5–20 мг/сут вместе с антидепрессантами СИОЗС или в качестве монотерапии в целях преодолении резистентности.

Пациентам с ПТСР при проявлениях в клинической картине эксплозивности и поведенческих расстройств назначают тиаприд (200–300 мг/сут), хлорпротиксен (15–100 мг/сут), алимемазин (15–80 мг/сут) в целях коррекции поведения. В российской медицинской практике эти препараты традиционно применяются для лечения эксплозивности и поведенческих расстройств как средства, обладающие антиагрессивной (антидисфорической) активностью, однако отсутствуют доказательные исследования в отношении их применения при терапии ПТСР. Препараты могут назначаться в качестве дополнения к стандартной схеме лечения.

6.10. ПРИМЕНЕНИЕ АНТИПСИХОТИКОВ ПРИ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВАХ [2, 9, 16]

Пациентам с **генерализованным тревожным расстройством (ГТР)** при неэффективности терапии антидепрессантами или их сочетания с производными бензодиазепина рекомендуется назначение антипсихотических средств второго поколения для снижения тревоги (реже в виде монотерапии и чаще в сочетании с антидепрессантами): кветиапина — в начальной дозе 50 мг/сут с увеличением дозы до 150 мг/сут на третий день терапии и максимальной дозой 300 мг/сут к 3–4-й неделе лечения; рисперидона — в гибких дозах от 0,5 до 1,5 мг/сут; оланзапина — в сочетании с флуоксетином в начальной дозе 2,5 мг/сут в течение первой недели, 5 мг/сут в течение второй недели и в случае неэффективности постепенном (5 мг/сут в неделю) повышении дозы до максимальной (20 мг/сут).

В большей части исследований изучалась эффективность антипсихотических препаратов в отношении ГТР при их сочетании с антидепрессантами в целях увеличения эффективности проводимой терапии. По данным нескольких РКИ, назначение кветиапина медленного высвобождения для лечения ГТР до-

пустимо в дозировках до 300 мг/сут, однако терапевтический диапазон 50–150 мг/сут оказался наиболее эффективным.

Пациентам с ГТР при неэффективности терапии антидепрессантами или их сочетания с производными бензодиазепина для снижения тревоги и коррекции ее сомато-вегетативных проявлений рекомендуется назначение некоторых антипсихотических средств в сочетании с антидепрессантами: арипипразола (7,5–30 мг/сут), хлорпротиксена (30–150 мг/сут), сульпирида (50–400 мг/сут), алимемазина (10–40 мг/сут).

Отсутствуют доказательные исследования в отношении алимемазина и хлорпротиксена. Однако в отечественной медицинской практике эти препараты традиционно применяются для лечения тревожных расстройств. Дополнительную терапию антипсихотическими средствами необходимо проводить под тщательным контролем врача ввиду развития нежелательных побочных эффектов: головокружения, ортостатической гипотензии, сонливости, набора веса, акатизии и другой экстрапирамидной симптоматики, гиперпролактинемии и пр. В связи с такими побочными эффектами со стороны пациента существует высокий риск нарушения комплаентности и отказа от психофармакотерапии.

Для резистентных случаев **панического расстройства** возможно добавление к антидепрессантам таких антипсихотических средств, как оланзапин (2,5–20 мг/сут), рисперидон (0,25–3 мг/сут), арипипразол (5–30 мг/сут). Для всех вышеперечисленных препаратов рекомендуется пероральный способ введения; сроки терапии этими препаратами в исследованиях прицельно не изучались, поэтому их следует определять индивидуально в каждом случае в зависимости от клинического состояния пациента.

Пациентам с **тревожно-фобическими расстройствами** с недостаточным ответом на монотерапию назначают антипсихотические препараты в целях снижения интенсивности сенестопатических ощущений, психовегетативных нарушений, ипохондрической фиксации: алимемазин (10–20 мг/сут), хлорпротиксен (15–100 мг/сут), сульпирид (200–400 мг/сут), оланзапин (2,5–20 мг/сут) — адъювантная терапия; арипипразол (10–15 мг/сут), рисперидон (0,5–6 мг/сут), кветиапин (25–300 мг/сут) — для снижения тревоги, интенсивности фобических переживаний и воздействия на когнитивную составляющую тревожных и фобических нарушений.

7. ПРИМЕНЕНИЕ АНТИПСИХОТИКОВ В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ

7.1. ПРИМЕНЕНИЕ АНТИПСИХОТИКОВ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ [23]

Антипсихотические средства используются в терапии шизофрении у детей для купирования позитивных симптомов: обманов восприятия, бреда или его эквивалентов, агрессии, кататонической симптоматики. Имеются данные об эффективности ряда антипсихотических средств в отношении негативных симптомов. В связи с ограниченностью сведений о безопасности применения многих антипсихотических средств в детском возрасте спектр рекомендуемых детям препаратов существенно уже в сравнении с взрослыми.

Назначение антипсихотических средств детям базируется на нескольких принципах:

1. В связи с риском побочных эффектов (экстрапирамидная симптоматика) предпочтение в назначении следует отдавать антипсихотическим средствам второго поколения.

2. Предпочтительной является терапия одним препаратом (монотерапия) в минимальной эффективной дозе.

3. В случае отсутствия успеха от проводимой терапии в течение 4–6 недель (при условии хорошей переносимости и назначения препарата в оптимальной терапевтической дозировке) препарат следует заменить.

4. Использование дозировок препаратов выше рекомендуемых и ударных доз, как правило, не улучшает терапевтического эффекта, но чревато резким повышением риска побочных эффектов.

5. Перед назначением ряда препаратов следует исключить наличие сопутствующей соматической (нейроэндокринной, неврологической, кардиологической и др.) патологии.

6. Продолжительность терапии антипсихотическими средствами после купирования острого состояния в поддерживающих дозах не должна быть менее одного года.

Дифференцированный подход к назначению антипсихотиков осуществляется с учетом возраста пациента, клинической картины, индивидуальной переносимости и в соответствии со спектром психофармакологического действия и побочных эффектов препарата.

Рекомендуемые препараты. Галоперидол — детям с диагностированной шизофренией с 3 лет при наличии галлюцинаций, бреда (или его эквивалентов, характерных для детского возраста), при расстройствах мышления и сознания, кататонических расстройствах.

Хлорпромазин — детям с диагностированной шизофренией с 12 лет при наличии психомоторного возбуждения, галлюцинаций, бреда (или его эквивалентов, характерных для детского возраста), при кататонических расстройствах.

Рисперидон — детям с диагностированной шизофренией с 13 лет в целях коррекции острой позитивной и негативной симптоматики, агрессии.

Тиоридазин — детям с диагностированной шизофренией с 4 лет при наличии психомоторного возбуждения, ажитации, грубых поведенческих расстройств.

Левомепромазин — детям с диагностированной шизофренией с 12 лет при наличии психомоторного возбуждения, ажитации, грубых поведенческих расстройств.

Тиаприд — детям с диагностированной шизофренией с 6 лет при наличии психомоторного возбуждения, ажитации, грубых поведенческих расстройств, агрессии.

Сульпирид — детям с диагностированной шизофренией с 14 лет в целях коррекции негативной симптоматики при преобладании в клинической картине аффективных и когнитивных нарушений.

Перициазин — детям с диагностированной шизофренией с 3 лет в форме раствора внутрь при наличии психомоторного возбуждения, ажитации, грубых поведенческих расстройств.

Оланзапин — детям с диагностированной шизофренией при наличии психотических симптомов, включая кататонические расстройства, резистентности к терапии другими антипсихотиками, психомоторного возбуждения, ажитации, грубых поведенческих расстройств в дозах 2,5–10 мг/сут.

Клозапин — детям с диагностированной шизофренией при наличии суицидального риска, при резистентности к терапии другими антипсихотиками в дозах 25–50 мг/сут.

Палиперидон — детям с диагностированной шизофренией с 12 лет в форме таблеток при резистентности к терапии другими антипсихотиками в целях коррекции негативной симптоматики.

Арипипразол — детям с диагностированной шизофренией при резистентности к терапии другими антипсихотиками для коррекции негативной симптоматики в дозе 10 мг/сут.

Кветиапин — детям с диагностированной шизофренией в целях коррекции негативной симптоматики при преобладании в клинической картине неврозоподобных и аффективных симптомов в дозе 50–100 мг/сут.

В настоящее время имеется ряд возрастных ограничений при назначении нейролептиков в детском и подростковом возрасте. При выборе препарата следует также руководствоваться рекомендациями фирм-производителей в соответствии с законами РФ (табл. 19).

Таблица 19

Антипсихотические препараты, разрешенные к применению в РФ в детском и подростковом возрасте

Международное непатентованное название	**Возраст разрешенного применения**
Хлорпромазин (таблетки)	с 12 лет
Галоперидол	с 3 лет
Рисперидон	с 13 лет
Тиоридазин	с 4 лет
Левомепромазин	с 12 лет
Тиаприд	с 6 лет
Сульпирид	с 14 лет
Перициазин	с 3 лет
Палиперидон	с 12 лет

В новой инструкции к луразидону зарегистрировано показание — лечение шизофрении у взрослых и подростков с 13 лет и старше.

В целях коррекции экстапирамидной симптоматики детям с диагностированной шизофренией, получающим антипсихотики, рекомендуется бипериден (парентерально — без ограничения возраста, таблетки — с 3 лет).

7.2. ПРИМЕНЕНИЕ АНТИПСИХОТИКОВ ПРИ РАССТРОЙСТВАХ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА [12]

Детям и подросткам с расстройствами аутистического спектра (РАС) в возрасте от 5 лет для купирования повышенной раздражительности, агрессии и самоповреждающего поведения рекомендуется рисперидон. Препарат назначается в дозе от 2 до 3,5 мг в зависимости от массы тела ребенка (меньше или больше 45 кг); практические специалисты рекомендуют начальную дозу 0,25 мг внутрь однократно с возможным постепенным повышением при необходимости. При продолжении терапии суточная доза может быть разделена на два приема.

Для купирования повышенной раздражительности, агрессии и самоповреждающего поведения детям и подростками с РАС рекомендуется арипипразол коротким курсом (до 6 недель). В США он применяется для лечения повышенной раздражительности у детей и подростков с РАС в возрасте от 6 лет. В РФ до 18 лет препарат противопоказан и может использоваться только off-label (вне инструкции). Начинать терапию следует с минимально возможных доз, при необходимости коррекция дозы с шагом до 5 мг должна происходить с интервалом не менее одной недели. Поддерживающие дозы составляют 5–15 мг/сут, максимальная доза — 15 мг/сут. Доза должна подбираться индивидуально, в соответствии с переносимостью и терапевтическим ответом. Продолжительность лечения определяется индивидуально, при этом нет убедительных доказательств того, что пролонгированная терапия арипипразолом улучшает исходы.

7.3. ПРИМЕНЕНИЕ АНТИПСИХОТИКОВ ПРИ УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТИ В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ [18]

Для коррекции поведенческих нарушений и психотической симптоматики рекомендуется назначение соответствующей терапии.

Рисперидон. Для купирования повышенной раздражительности, агрессии и самоповреждающего поведения, а также для предупреждения причинения вреда пациентом другим лицам, начиная с 5 лет, назначается краткосрочное (до 6 недель) симптоматическое лечение непрекращающейся агрессии, поддающейся нефармакологическим методам коррекции. Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, дефицит лактазы, непере-

носимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Наиболее часто наблюдаемыми нежелательными реакциями (частота возникновения ≥ 10 %) являлись: паркинсонизм, головная боль и бессонница, седация/сонливость.

Тиоридазин. Назначается для получения умеренного седативного эффекта у детей с 4 лет и подростков с умственной отсталостью и сопутствующей психомоторной расторможенностью. Тиоридазин применяется при психотических расстройствах, сопровождающихся гиперактивностью и возбуждением; тяжелыми нарушениями поведения, связанными с психотическими расстройствами или неврологическими заболеваниями, сопровождающимися агрессивностью, неспособностью к длительной концентрации внимания, пониженной устойчивостью к развитию фрустрации. Курс лечения высокими дозами продолжают не более 5 недель. Пациенты должны быть проинформированы о том, что прием тиоридазина связан с потенциально фатальными нарушениями ритма сердца. Риск таких нарушений может возрастать при приеме некоторых препаратов совместно с тиоридазином.

Алимемазин. Применяется при раздражительности, состояниях волнения и тревоги, расстройствах сна. В таблетированной форме противопоказан до 7 лет. Побочное действие: головокружение, сонливость, вялость, быстрая утомляемость, парадоксальная реакция (беспокойство, возбуждение, кошмарные сновидения, раздражительность); редко — спутанность сознания, экстрапирамидные расстройства; учащение ночных апноэ, повышение судорожной активности, нечеткость зрительного восприятия, шум или звон в ушах, снижение артериального давления, тахикардия, сухость во рту, атония желудочно-кишечного тракта, запор, снижение аппетита, атония мочевого пузыря, задержка мочи, аллергические реакции, угнетение костномозгового кроветворения, повышенное потоотделение, мышечная релаксация, фотосенсибилизация.

Хлорпромазин. Купирует различные виды психомоторного возбуждения, бред и галлюцинации, страх и тревогу у больных с умственной отсталостью. Доза устанавливается индивидуально. Противопоказан в таблетках и драже до 12 лет для купирования выраженного психомоторного возбуждения у пациентов с умственной отсталостью.

Хлорпротиксен. Препарат оказывает антипсихотическое, антидепрессивное, седативное, противорвотное действие, обладает альфа-адреноблокирующей активностью. Режим дозирования индивидуальный. Побочное действие со стороны ЦНС: психомоторное торможение, слабовыраженный экс-

трапирамидный синдром, повышенная утомляемость, головокружение; в единичных случаях возможно парадоксальное усиление беспокойства.

Галоперидол. Назначается с 3 лет. Для купирования психомоторного возбуждения и коморбидной галлюцинаторно-параноидной симптоматики препарат назначают в дозе 1–15 мг детям 6–12 лет, 1–40 мг детям 13–17 лет, обычная доза — 0,5 мг/кг в сутки в 2–3 приема. Побочное действие со стороны ЦНС: экстрапирамидные расстройства разной степени выраженности, паркинсонизм. У большинства больных отмечаются: преходящий акинето-ригидный синдром, окулогирные кризы, акатизия, дистонические явления.

8. ПРИМЕНЕНИЕ АНТИПСИХОТИКОВ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

У пожилых пациентов необходимо использовать более низкие дозировки антипсихотиков и выдерживать более длительный период перед увеличением дозы в связи с замедленным печеночным метаболизмом препаратов. Препаратами первого выбора являются атипичные антипсихотики (кветиапин, рисперидон, оланзапин), исключая пациентов, длительно получающих терапию типичными нейролептиками при хорошей переносимости. Клозапин у пожилых пациентов чаще вызывает развитие агранулоцитоза.

При применении типичных нейролептиков следует помнить о том, что высокопотентные препараты с меньшей вероятностью, чем низкопотентные, вызывают такие антихолинергические симптомы, как запоры, задержка мочи, тахикардия, седация, спутанность сознания или ортостатическая гипотензия. При приеме мощных нейролептиков у пожилых лиц повышается вероятность развития лекарственного паркинсонизма, а также увеличивается риск развития поздней дискинезии. Если используются АПП, предпочтение отдается низким дозам высокопотентных препаратов (например, 0,5–5 мг галоперидола).

Использование как типичных, так и атипичных антипсихотиков потенциально увеличивает риск инсульта и повышает смертность среди пожилых пациентов с деменцией. Поэтому при лечении больных, страдающих деменцией, антипсихотические препараты следует использовать только для коррекции сопутствующих психических симптомов (например, бредового расстройства) и борьбы с ажитацией, которую не удается купировать мерами социального воздействия.

9. ПРИМЕНЕНИЕ АНТИПСИХОТИКОВ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ [21]

С учетом потенциальной возможности развития нежелательных эффектов нейролептиков на сегодняшний день разработаны следующие рекомендации по их применению у беременных [19]:

1. Вопрос об отмене лекарственных средств хотя бы на первые 6–10 недель можно рассмотреть у женщин с легким течением заболевания. По возможности отмену лекарственного препарата следует проводить постепенно, поскольку такая тактика позволяет снизить риск развития обострения.

2. Женщинам с умеренными и тяжелыми симптомами рекомендуется продолжать фармакотерапию на протяжении всей беременности, включая I триместр.

3. Отмена лекарственных препаратов также очень опасна для пациенток, у которых, несмотря на их прием, не формируется полная ремиссия и часть симптомов заболевания сохраняется в межприступный период. В случае отмены фармакотерапии у них быстро наступает декомпенсация.

4. Предпочтение следует отдавать монотерапии.

5. Следует применять минимальную эффективную дозу антипсихотика. Для ее подбора и коррекции в разные стадии гестации необходимо регулярно оценивать эффективность и проверять возможные побочные эффекты лечения на протяжении всей беременности.

6. Суточную дозу препарата целесообразно разделить на несколько приемов в течение дня.

7. Не рекомендуется применять препараты пролонгированного действия.

8. Не следует назначать препараты, в отношении которых доказано тератогенное воздействие на плод.

9. При выборе фармакотерапии беременной, уже получавшей психотропные средства, большое значение имеет ответ на лечение в анамнезе. Проводить смену антипсихотика, позволявшего хорошо контролировать заболевание до зачатия, не рекомендуется.

10. В случае если психотические симптомы развиваются во время беременности у женщины, ранее не получавшей лекарственные препараты, ей следует назначать антипсихотики первого поколения, зарекомендовавшие себя относительно безопасными для плода и матери. Среди них большинство экспертов отдают предпочтение галоперидолу, хлорпромазину или трифлуоперазину.

Из перечисленных наименее тератогенным является галоперидол. У женщин, получающих препараты первого поколения, рекомендуется тщательный мониторинг экстрапирамидных симптомов.

11. Использование атипичных антипсихотиков во время беременности считается оправданным лишь у женщин с плохим терапевтическим ответом в анамнезе на препараты первого поколения, у которых при их применении существует значительный риск развития рецидива. В силу своей относительной безопасности в отношении плода препаратом выбора из данной группы является клозапин. Также возможно назначение рисперидона и оланзапина. При применении атипичных антипсихотиков следует контролировать вес, уровень глюкозы в крови, липидный профиль крови и артериальное давление.

12. В связи с существенным увеличением объема жидкости в организме и объема распределения лекарственных средств может возникнуть необходимость повышения дозы антипсихотика в III триместре гестации.

13. Для снижения вероятности возникновения перинатального синдрома плода и прочих осложнений можно рассмотреть вопрос о постепенном снижении дозы препаратов за 10–14 дней до предполагаемых родов. Однако нужно учитывать, что это может повлечь за собой ухудшение состояния матери и потребовать назначение более высоких доз антипсихотиков в послеродовом периоде.

14. При выборе препарата беременным также рекомендуется учитывать его потенциальные взаимодействия с непсихотропными лекарственными средствами, которые могут понадобиться для лечения сопутствующих соматических заболеваний или акушерских осложнений.

Типичные нейролептики

Нейролептики легко проникают через плаценту и быстро обнаруживаются в тканях плода и амниотической жидкости. По мнению большинства авторов, их применение женщинами во время беременности не вызывает значительных пороков развития у детей, однако в литературе описаны случаи развития различных аномалий (табл. 20).

Таблица 20

Нежелательные явления у плода/ребенка после применения типичных нейролептиков в период беременности

Группа препаратов	Нежелательные явления
Типичные нейролептики	Мальформации, в том числе недоразвитие конечностей
	Нарушение дыхания новорожденных
	Функциональный парез кишечника новорожденных
	Изменение функции печени новорожденных — гипербилирубинемия, желтушность и индуцирование ферментов
	Экстрапирамидные нарушения (при применении нейролептиков в поздние сроки беременности)

При использовании традиционных нейролептиков в исследованиях не обнаружено выраженного «поведенческого тератогенного эффекта». Однако до настоящего времени вопрос отсроченных последствий применения нейролептиков в период беременности исследован недостаточно и требует дальнейшего изучения.

Атипичные антипсихотики

Появление в современной психиатрической практике атипичных антипсихотиков поставило вопрос об их возможной тератогенности, в том числе в сопоставлении с типичными нейролептиками. Описаны случаи развития нежелательных явлений у матери и плода/новорожденного при применении атипичных антипсихотиков при беременности (табл. 21).

Однако исследователями не выявлено какой-либо достоверной связи между нейролептической терапией и увеличением риска нарушений развития и побочных эффектов у новорожденных. Более достоверные выводы возможны после дополнительного изучения данного вопроса с увеличением числа и длительности наблюдений.

В настоящее время используется классификация препаратов FDA (Food and Drug Administration — Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США), основанная на риске их применения при беременности (табл. 22). Данная классификация предусматривает выделение категорий безопасности от A (отсутствие риска), B, C, D и до X (противопоказаны). Эта классификация основана преимущественно на показателях тера-

тогенности и неонатальной токсичности, поскольку сведения о поведении и развитии детей на более отдаленных этапах крайне ограниченны.

Таблица 21

Нежелательные явления у матери и плода/новорожденного после применения атипичных антипсихотиков при беременности

Группа препаратов	Группы риска	Нежелательные явления
Атипичные антипсихотики	У матери	Самопроизвольное прерывание беременности
		Гестационный диабет
	У плода / новорожденного	Аномалии развития: дефекты нейрональной трубки, межжелудочковой перегородки; почечные мальформации
		Синдром отмены
		Нарушение сердечного ритма
		Пониженный/повышенный вес

Таблица 22

Категории безопасности препаратов по классификации FDA

Категория безопасности	Определение
A	В контролируемых исследованиях у женщин не выявлено риска для плода в I триместре (и нет доказательств риска в других триместрах). Возможность повреждающего действия на плод представляется маловероятной
B	Изучение репродукции на животных не выявило риска для плода, а контролируемые исследования у беременных женщин не проводились или нежелательные эффекты (помимо снижения фертильности) были показаны в экспериментах на животных, но их результаты не подтвердились в контролируемых исследованиях у женщин в I триместре беременности (и нет доказательств риска в других триместрах)
C	Изучение репродукции на животных выявило неблагоприятное действие на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось, однако потенциальная польза ЛС для беременной может оправдать его использование. Или исследования на животных и адекватные хорошие контролируемые исследования у беременных женщин не проводились

Категория безопасности	Определение
D	Имеются доказательства риска для плода человека, однако польза применения у беременных женщин может превышать риск (например, если ЛС необходимо в угрожающей жизни ситуации или для лечения тяжелого заболевания, при котором более безопасные препараты не могут быть использованы или неэффективны)
X	Исследования на животных или на людях выявили нарушения развития плода, и/или имеются доказательства риска для плода, основанные на опыте применения ЛС у людей. Риск применения у беременных женщин превышает любую возможную пользу. Противопоказаны беременным женщинам и женщинам, которые могут забеременеть

При необходимости терапии антипсихотиками во время беременности большинство авторов рекомендует отдавать предпочтение типичным нейролептикам ввиду их более изученного и благоприятного профиля безопасности (табл. 23). Однако накапливаются современные сведения и о достаточно безопасном применении атипичных антипсихотиков при беременности.

Таблица 23

Категории безопасности антипсихотиков по классификации FDA

Препарат	Категория безопасности по FDA
Хлопромазин	C
Галоперидол	C
Перфеназин	C
Левомепромазин	C
Зуклопентиксол	C
Флупентиксол	C
Трифлуоперазин	C
Флуфеназин	C
Перициазин	Не определена
Тиоридазин	C
Сульпирид	Не определена
Хлорпротиксен	Не определена
Алимемазин	Не определена
Клозапин	B

Препарат	Категория безопасности по FDA
Оланзапин	C
Кветиапин	C
Рисперидон	C
Палиперидон	C
Амисульприд	C
Сертиндол	C
Арипипразол	C
Зипразидон	C

У женщин, получающих препараты первого поколения, рекомендуется проводить тщательный мониторинг экстрапирамидных симптомов. При применении атипичных антипсихотиков следует контролировать вес, уровень глюкозы в крови, липидный профиль крови и артериальное давление.

Для снижения риска развития синдрома отмены и других осложнений у плода можно рассмотреть вопрос о постепенном снижении дозы антипсихотиков примерно за 2 недели до предполагаемых родов. Однако при решении этого вопроса необходимо оценить риск развития рецидива у матери в послеродовом периоде. В случае если дозу препарата снижали перед родами, прием эффективных доз необходимо восстановить в постнатальном периоде как можно быстрее. В связи с высоким риском рецидива в первые 6 недель после родов могут потребоваться более высокие, чем в период до беременности, дозы антипсихотиков.

Корректоры экстрапирамидных нарушений

Антихолинергические препараты в период беременности могут вводиться только кратковременно в острых ситуациях, поэтому женщинам, нуждающимся в их применении для коррекции экстрапирамидных расстройств, следует рассмотреть вопрос о смене антипсихотика. Препаратом выбора для лечения экстрапирамидных симптомов у матери является дифенгидрамин (димедрол), зарекомендовавший себя достаточно безопасным для плода (категория B по FDA). Тригексифенидил (циклодол), бипериден (акинетон), амантадин (ПК-Мерц, мидантан) могут обладать тератогенным действием (категория C по FDA). Бета-блокаторы (пропранолол), которые применяются при акатизии, имеют категорию C по FDA (табл. 24).

Таблица 24

Категории безопасности корректоров экстрапирамидных нарушений по классификации FDA

Препарат	Категория безопасности по FDA
Тригексифенидил (циклодол)	C
Бипериден (акинетон)	C
Амантадин (ПК-Мерц)	C
Дифенгидрамин (димедрол)	B
Пропранолол	C

10. ПРИМЕНЕНИЕ АНТИПСИХОТИКОВ В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ [20, 21]

Выделяют следующие категории риска применения препарата при лактации:

L1 — самые безопасные;

L2 — достаточно безопасные;

L3 — умеренно безопасные;

L4 — возможно опасные;

L5 — противопоказанные.

Сведения о распределении антипсихотиков по категориям риска при грудном вскармливании представлены в табл. 25.

Таблица 25

Безопасность антипсихотиков в период грудного вскармливания*

Препарат	Риск при лактации
Хлопромазин	L3
Галоперидол	L2
Трифлуоперазин	НП
Перфеназин	НП
Флуфеназин	L3
Тиоридазин	L4
Клозапин	L3
Оланзапин	L2
Кветиапин	L4
Рисперидон	L3
Зипразидон	L4

Примечания: * — адапт. по А. В. Ушкаловой, Е. А. Ушкаловойа, 2013; НП — неприменимо.

Результаты обследования детей, матери которых получали антипсихотики первого поколения в период кормления грудью, в целом свидетельствуют об их

хорошей переносимости, хотя описаны отдельные случаи вялости и замедления психомоторного развития.

Атипичные антипсихотики выделяются с молоком кормящей матери в небольшом количестве. Однако применение клозапина в период кормления грудью противопоказано в связи с возможностью накапливаться в молоке при длительном применении и вызывать такие побочные эффекты у детей, как судороги и агранулоцитоз. Рисперидон в период грудного вскармливания не рекомендуется в связи с риском развития экстрапирамидных расстройств у детей.

Мнения экспертов в отношении безопасности применения оланзапина в период грудного вскармливания расходятся. В классификации безопасности при лактации он отнесен к категории L2 (достаточно безопасные), однако есть мнение, что оланзапин имеет неблагоприятное соотношение «польза — риск» в период лактации и кормление грудью в период терапии этим препаратом рекомендуется прекратить.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Последние полвека в психиатрии можно назвать эрой психофармакотерапии, которая характеризуется активным внедрением в клиническую практику современных психотропных средств, и важная роль среди них отводится антипсихотическим препаратам. На сегодняшний день в своем арсенале мы имеем большой спектр препаратов различной химической структуры и, зная особенности психотропного и соматотропного спектра действия антипсихотиков, можем выбирать в каждом конкретном случае наиболее эффективный и безопасный препарат.

На современном этапе оказания помощи пациентам с шизофренией дифференцированный (индивидуализированный) подход к терапии является определяющим в достижении оптимального терапевтического результата. Так, вызывает споры мнение ряда представителей американской психиатрической школы, что все антипсихотические препараты взаимозаменяемы в соответствии с хлорпромазиновыми эквивалентами, так как имеют больше сходств, чем различий, отличаются примерно одинаковой эффективностью при глобальной оценке и различаются в основном по побочному эффекту. Отечественные и европейские исследователи придерживаются иной концепции индивидуального спектра психотропной активности препарата, в соответствии с которой у каждого антипсихотика в различной степени выражено инцизивное, избирательное антипсихотическое, первичное седативное, активирующее и депрессогенное действие, а также имеется свой профиль неврологических и соматических побочных эффектов. При выборе препарата спектр его клинической активности должен соответствовать особенностям психического и соматического состояния больного. Вместе с тем сохраняется потребность в крупных исследованиях в целях сравнения различных антипсихотических препаратов по их дифференцированному действию на отдельные клинические синдромы и формы течения шизофрении.

Несмотря на наличие большого количества современных лекарственных препаратов, у целого ряда пациентов антипсихотическая терапия оказывается неэффективной, что может быть связано и с ее неадекватным применением. К распространенным ошибкам при проведении антипсихотической терапии относят: несоблюдение клинических показаний и противопоказаний к препарату, терапию низкими или сверхвысокими дозами, частую смену препарата без соблюдения оптимальной длительности назначения (менее 4–6 недель), неоправ-

данную полипрагмазию, назначение препарата без учета индивидуальных особенностей, несоблюдение длительности поддерживающей и профилактической терапии.

Современные стандарты терапии рекомендуют начинать лечение с атипичных антипсихотиков, оставляя традиционные нейролептики (например, галоперидол) для резистентных больных или больных с частичным эффектом лечения. АВП отличаются лучшей неврологической переносимостью и большей эффективностью в отношении негативной симптоматики (преимущественно вторичной) и когнитивных нарушений; обеспечивают в целом более высокий уровень социальной адаптации. Иными словами, современный терапевтический вектор направлен на улучшение социального функционирования пациентов, а не на ликвидацию симптоматики «любым путем».

Использование современных пролонгированных форм антипсихотических препаратов позволяет стабилизировать плазменные концентрации, убрать стигматизирующий ежедневный прием таблетированных форм, минимизировать побочные эффекты, повысить длительность и качество ремиссии.

Необходимым компонентом лечебного процесса является психотерапевтическое и психообразовательное сопровождение назначений антипсихотических средств со стремлением к принятию партнерских согласованных решений.

Дальнейший прогресс в антипсихотической терапии, вероятно, будет связан с разработкой новых препаратов с недофаминергическим механизмом действия или средств, прицельно и более эффективно действующих не только на продуктивную, но и на негативную симптоматику и когнитивные нарушения.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Биполярное аффективное расстройство. Клинические рекомендации. ОО «Российское общество психиатров». — 2021. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/675_1 (дата обращения: 19.11.2023).

2. Генерализованное тревожное расстройство. Клинические рекомендации. ОО «Российское общество психиатров». — 2021. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/457_2 (дата обращения: 19.11.2023).

3. *Давыдов, А.Т.* Особенности клинического использования типичных антипсихотических препаратов в психиатрической и наркологической практике / А.Т. Давыдов, Е.М. Крупицкий, М.Л. Ремизов, И.А. Загребельный, Т.Л. Котельникова, П.Д. Шабанов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. — 2007. — № 1. — URL: https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-klinicheskogo-ispolzovaniya-tipichnyh-antipsihoticheskih-preparatov-v-psihiatricheskoy-i-narkologicheskoy-praktike (дата обращения: 04.12.2023).

4. Делирий, не обусловленный алкоголем и другими психоактивными веществами, у лиц пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. ОО «Российское общество психиатров». ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. — 2022. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/742_1 (дата обращения: 04.12.2023).

5. Депрессивный эпизод. Рекуррентное депрессивное расстройство. Клинические рекомендации. ОО «Российское общество психиатров». — 2021. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/301_2 (дата обращения: 04.12.2023).

6. Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. ОО «Российское общество психиатров». ООО «Российская ассоциация геронтологов и гериатров». — 2021. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/617_1 (дата обращения: 04.12.2023).

7. *Мосолов, С.Н.* Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении / С.Н. Мосолов // РМЖ. — 2004. — №10. — С. 646–652.

8. Обсессивно-компульсивное расстройство. Клинические рекомендации. ОО «Российское общество психиатров». — 2021. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/650_1 (дата обращения: 04.12.2023).

9. Паническое расстройство у взрослых. Клинические рекомендации. ОО «Российское общество психиатров». — 2021. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/456_2 (дата обращения: 04.12.2023).

10. Посттравматическое стрессовое расстройство. Клинические рекомендации. ОО» Российское общество психиатров». — 2023. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/753_1 (дата обращения: 04.12.2023).

11. Психиатрия: Национальное руководство / под редакцией Т.Б. Дмитриевой, В.Н. Краснова, Н.Г. Незнанова, В.Я. Семке, А.С. Тиганова. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 1 000 с.

12. Расстройства аутистического спектра. Клинические рекомендации. Ассоциация психиатров и психологов за научно-обоснованную практику. — 2020. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/594_1 (дата обращения: 04.12.2023).

13. Руководство по клинической психофармакологии / А.Ф. Шацберг, Ч. ДеБаттиста ; перевод с английского ; под общей редакцией академика РАН А.Б. Смулевича, профессора С.В. Иванова. — Москва : МЕДпресс-информ, 2017. — 656 с.

14. Специфические расстройства личности. Клинические рекомендации. ОО «Российское общество психиатров». — 2021. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/397_2 (дата обращения: 04.12.2023).

15. *Стал, С.М.* Основы психофармакологии. Теория и практика / С.М. Стал. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. — 656 с.

16. Тревожно-фобические расстройства у взрослых. Клинические рекомендации. ОО «Российское общество психиатров». — 2021. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/455_2 (дата обращения: 04.12.2023).

17. Умственная отсталость у взрослых. Клинические рекомендации. ОО «Российское общество психиатров». — 2021. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/452_2 (дата обращения: 04.12.2023).

18. Умственная отсталость у детей и подростков. Клинические рекомендации. ОО «Российское общество психиатров». — 2021. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/676_1 (дата обращения: 04.12.2023).

19. *Усова, А.А.* Применение антипсихотиков в период беременности / А.А. Усова, И.В. Напалков // Омский психиатрический журнал. — 2017. — № 1 (11). — С. 11–15.

20. *Ушкалова, А.В.* Безопасность психотропных препаратов в период грудного вскармливания / А.В.Ушкалова, Е.А. Ушкалова // Фарматека. — 2013. — № 11. — С. 55–63.

21. *Ушкалова, Е.А.* Лечение психических заболеваний в период беременности и лактации : учебное пособие / Е.А. Ушкалова, А.В. Ушкалова, Е.М. Шифман — Москва : Инфра-М, 2013. — 284 с.

22. Фебрильная кататония. Клинические рекомендации. ОО «Российское общество психиатров». — 2021. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/649_1 (дата обращения: 04.12.2023).

23. Шизофрения. Дети. Клинические рекомендации. ОО «Российское общество психиатров». — 2021. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/674_1 (дата обращения: 04.12.2023).

24. Шизофрения. Клинические рекомендации. ОО «Российское общество психиатров». — 2021. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/451_2 (дата обращения: 04.12.2023).

25. Фармакотерапия психических расстройств / Д. Арана, Д. Розенбаум ; перевод с английского под редакцией С.Н. Мосолова. — Москва : Бином, 2004. — 415 с.

26. Шизофрения (детский и подростковый возраст) Клинические рекомендации (протокол лечения). Проект. 42 с. — URL: https://psychiatr.ru/download/2260?view=1&name=%D0%9A%D0%BB%D0%B8%D0%BD%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B5+%D1%80%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8+%D0%BF%D0%BE+%D0%B4%D0%B8%D0%B0%D0%B3%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B5+%D0%B8+%D0%BB%D0%B5%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8E+%D0%B4%D0%B5%D1%82%D1%81%D0%BA%D0%BE%D0%B9+%D1%88%D0%B8%D0%B7%D0%BE%D1%84%D1%80%D0%BD%D0%B5%D0%B8%D0%B8+%281%29.pdf (дата обращения: 04.12.2023).

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

1. Механизм действия антипсихотиков:

а) блокада дофаминовых D2-рецепторов;

б) блокада обратного захвата нейромедиаторов;

в) блокада моноаминооксидазы;

г) блокада бензодиазепиновых рецепторов;

д) блокада ГАМК-рецепторов.

2. Структуры головного мозга, воздействием на которые обеспечивается антипсихотический эффект нейролептиков:

а) мезолимбическая и мезокортикальная системы;

б) гипоталамо-гипофизарная система;

в) экстрапирамидная система;

г) тубероинфундибулярные пути.

3. Антипсихотическое средство, алифатическое производное фенотиазина:

а) клозапин;

б) тиоридазин;

в) хлорпромазин;

г) трифлуоперазин;

д) галоперидол.

4. Антипсихотическое средство, пиперазиновое производное фенотиазина:

а) трифлуоперазин;

б) клозапин;

в) хлорпромазин;

г) тиоридазин;

д) галоперидол.

5. Антипсихотическое средство, пиперидиновое производное фенотиазина:

а) клозапин;

б) хлорпромазин;

в) тиоридазин;
г) трифлуоперазин;
д) галоперидол.

6. Антипсихотическое средство, производное тиоксантена:
а) сульпирид;
б) галоперидол;
в) хлорпротиксен;
г) перфеназин;
д) хлорпромазин.

7. Антипсихотическое средство, производное дибензодиазепина:
а) клозапин;
б) хлорпротиксен;
в) сульпирид;
г) галоперидол;
д) хлорпромазин.

8. Антипсихотическое средство, производное бутирофенона:
а) галоперидол;
б) трифлуоперазин;
в) клозапин;
г) тиоридазин;
д) хлорпромазин.

9. Признаки антипсихотических прапаратов:
а) психолептическое действие без снотворного влияния;
б) купирование различных состояний психомоторного возбуждения;
в) антипсихотическое действие;
г) развитие экстрапирамидных и нейровегетативных симптомов.

10. Спектр клинической активности антипсихотиков:
а) глобальное антипсихотическое (инцизивное) действие;
б) первичное седативное (затормаживающее) действие;
в) избирательное (селективное) антипсихотическое действие;
г) активирующее (растормаживающее, дезингибирующее и антиаутистическое) антипсихотическое действие;
д) когнитотропное действие.

11. Экстрапирамидные нарушения, вызываемые антипсихотическими средствами (нейролептиками), обусловлены:

а) стимуляцией серотониновых рецепторов;

б) блокадой дофаминовых рецепторов;

в) блокадой серотониновых рецепторов;

г) блокадой адренорецепторов;

д) блокадой холинорецепторов.

12. Недостатки терапии шизофрении традиционными нейролептиками:

а) ограниченная эффективность при лечении негативной симптоматики и когнитивных нарушений;

б) частое развитие ЭПС;

в) необходимость дополнительного применения антихолинергических препаратов при развитии ЭПС;

г) высокая частота развития депрессивной симптоматики;

д) высокий риск развития нейроэндокринных нарушений.

13. Атипичные антипсихотики:

а) устраняют негативную симптоматику;

б) эффективны в терапии когнитивных нарушений при шизофрении;

в) редуцируют аффективные нарушения;

г) редко вызывают развитие ЭПС;

д) не требуют дополнительного применения антихолинергических препаратов.

14. Атипичные антипсихотики:

а) клозапин;

б) рисперидон;

в) этаперазин;

г) кветиапин;

д) оланзапин.

15. Экстрапирамидные симптомы при применении нейролептиков:

а) острая дистония;

б) псевдопаркинсонизм (акинето-ригидный симптомокомплекс);

в) акатизия;

г) поздняя дискинезия.

16. При назначении антипсихотиков в пожилом возрасте:

а) препаратами первого выбора являются атипичные антипсихотики;

б) рекомендуется избегать назначения традиционных нейролептиков;

в) пациенты должны получать меньшие дозы препарата в начале терапии;

г) требуется медленная титрация дозы препараты;

д) максимальная терапевтическая дозировка препарата меньше, чем у молодых больных.

17. Антипсихотики для лечения шизофрении с негативной симптоматикой:

а) карипразин;

б) галоперидол;

в) клозапин;

г) хлорпротиксен;

д) хлорпромазин.

18. Антипсихотики для лечения больных шизофренией с преобладанием когнитивных нарушений:

а) арипипразол;

б) алимемазин;

в) хлорпротиксен;

г) хлорпромазин;

д) клозапин.

19. Антипсихотики при лечении шизофрении с депрессивной симптоматикой:

а) кветиапин;

б) луразидон;

в) хлорпромазин;

г) амисульприд;

д) галоперидол.

20. Антипсихотик при наличии суицидальных мыслей у больного шизофренией:

а) клозапин;

б) рисперидон;

в) арипипразол;

г) кветиапин;

д) оланзапин.

21. Пациенту с высоким риском развития ЭПС не рекомендуются:

а) амисульприд;

б) кветиапин;

в) сертиндол;

г) арипипразол;

д) рисперидон.

22. Пациенту с метаболическими нарушениями (ожирение, дислипидемия, нарушение углеводного обмена, повышение артериального давления) не рекомендуются:

а) оланзапин;

б) сертиндол;

в) клозапин;

г) рисперидон;

д) арипипразол.

23. Пациенту с гиперпролактинемией не рекомендуются:

а) амисульприд;

б) рисперидон;

в) арипипразол;

г) кветиапин;

д) оланзапин.

24. Пациенту с сердечной патологией не рекомендуются:

а) зипразидон;

б) сертиндол;

в) тиоридазин;

г) галоперидол;

д) арипипразол.

25. Пациенту с эпилепсией не рекомендуется:

а) клозапин;

б) рисперидон;

в) арипипразол;

г) кветиапин;

д) оланзапин.

26. При возникновении выраженной седации при приеме антипсихотика возможна замена препарата:

а) на клозапин;

б) на рисперидон;

в) на арипипразол;

г) на кветиапин;

д) на сертиндол.

27. Антипсихотические препараты пролонгированного действия:

а) обеспечивают максимальную непрерывность терапевтического воздействия и надежный контроль за приемом препарата;

б) более стабильную и низкую концентрацию препарата в крови;

в) более безопасное достижение принципа минимальной эффективной дозы;

г) более удобный для больных лекарственный режим;

д) уменьшение риска случайной или преднамеренной передозировки.

28. При проведении антипсихотической фармакотерапии рекомендуется регулярно проводить мониторинг таких показателей, как:

а) вес, индекс массы тела, объем талии;

б) артериальное давление;

в) содержание сахара в крови;

г) формула крови;

д) содержание липидов в крови.

29. Для коррекции экстрапирамидных расстройств, вызванных антипсихотическими средствами, применяют:

а) адреномиметики;

б) дофаминомиметики;

в) центральные холиноблокаторы;

г) снотворные средства;

д) антидепрессанты.

30. Клозапин применяется для лечения:

а) терапевтически резистентной шизофрении;

б) шизофрении с суицидальным поведением;

в) поведенческих нарушений при болезни Альцгеймера;

г) инсонических нарушений при тревожных расстройствах;

д) рекуррентной депрессии.

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К ТЕСТОВЫМ ЗАДАНИЯМ

1.	А
2.	А
3.	В
4.	А
5.	В
6.	В
7.	А
8.	А
9.	А Б В Г
10.	А Б В Г Д
11.	Б
12.	А Б В Г Д
13.	А Б В Г Д
14.	А Б Г Д
15.	А Б В Г
16.	А Б В Г Д
17.	А
18.	А
19.	А Б Г
20.	А
21.	А Д
22.	А В
23.	А Б
24.	А Б В
25.	А
26.	Б В Д
27.	А Б В Г Д
28.	А Б В Г Д
29.	В
30.	А Б

ПРИЛОЖЕНИЕ

АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ, РАЗРЕШЕННЫЕ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В РФ

Информация о препаратах указана в сокращенном виде, полная информация представлена в официально зарегистрированных инструкциях к препаратам.

Алимемазин (Alimemazine)

Показания. Неврозы и неврозоподобные состояния эндогенного и органического генеза с преобладанием сенестопатических, ипохондрических, фобических и психовегетативных расстройств; психопатии с астеническими или психоастеническими расстройствами; тревожно-депрес-сивные состояния в рамках пограничных эндогенных и сосудистых заболеваний; сенестопатические депрессии, соматизированные психические расстройства; состояния волнения и тревоги при соматических заболеваниях; нарушения сна различного генеза; аллергические реакции (симптоматическое лечение).

Противопоказания. Гиперчувствительность, закрытоугольная глаукома, гиперплазия предстательной железы, тяжелые поражения печени и почек, паркинсонизм, миастения, синдром Рейе, одновременное применение ингибиторов моноаминооксидазы (МАО), беременность, грудное вскармливание, возраст до 7 лет.

Ограничения к применению. Хронический алкоголизм, предрасположенность к задержке мочи, эпилепсия, открытоугольная глаукома, желтуха, угнетение функции костного мозга, артериальная гипотензия.

Применение. Внутрь в качестве успокаивающего, противоаллергического, противозудного средства: взрослым — по 10–40 мг/сут, детям — по 7,5–25 мг/сут в 3–4 приема. В острых случаях и в психиатрической практике взрослым назначают до 100–400 мг/сут. В/м вводят в виде 0,5 %-го раствора. Для в/в капельного введения начальная доза — 25 мг с последующим повышением до 75–100 мг.

Побочные действия. Головокружение, сонливость, парадоксальная реакция (беспокойство, возбуждение, кошмарные сновидения, раздражительность), экстрапирамидные расстройства, мышечная релаксация, нарушение аккомодации, запоры, задержка мочеиспускания, сухость во рту, в носу, глотке, повыше-

ние вязкости бронхиального секрета, шум или звон в ушах, снижение АД, тахикардия, угнетение костномозгового кроветворения, повышенное потоотделение, фотосенсибилизация, повышение судорожной активности (у детей).

Взаимодействие. Усиливает эффекты наркотических анальгетиков, снотворных средств, анксиолитиков, других нейролептиков, ЛС для общей анестезии, м-холиноблокаторов и гипотензивных ЛС. Ослабляет действие производных амфетамина, м-холиномиметиков, эфедрина, гуанетидина, леводопы, допамина. При сочетании с ЛС, подавляющими функции ЦНС, в том числе этанолом, — усиление угнетения ЦНС, с противоэпилептическими ЛС и барбитуратами — снижение порога судорожной готовности. Ослабляет действие бромокриптина и повышает концентрацию пролактина в сыворотке крови. Бета-адреноблокаторы повышают концентрацию алимемазина в плазме. Трициклические антидепрессанты и антихолинергические ЛС усиливают м-холиноблокирующую активность алимемазина.

- Тералиджен (АО «Валента Фарм», Россия). Таблетки 5 мг, 25 шт., 50 шт., 100 шт.; раствор для инфузий и внутримышечного введения 5 мг/мл, ампула 5 мл, 5 и 10 шт.

- Тералиджен ретард (АО «Валента Фарм», Россия). Таблетки с пролонгированным высвобождением 20 мг, 30 шт.

Амисульприд (Amisulpride)

Показания. Острые и хронические шизофренические нарушения, сопровождающиеся выраженными позитивными (бред, галлюцинации, расстройства мышления и др.) и/или негативными (аффективная тупость, отсутствие эмоциональности и уход от общения и др.) симптомами, в том числе для пациентов с преобладанием негативной симптоматики.

Противопоказания. Гиперчувствительность, феохромоцитома, пролактинзависимые опухоли (в т. ч. пролактинома гипофиза), рак молочной железы, детский и подростковый возраст (до 15 лет), период лактации.

С осторожностью назначают при почечной недостаточности, эпилепсии, паркинсонизме, пациентам пожилого возраста.

Применение. Суточная доза варьирует от 50 до 1 200 мг. Амисульприд в дозе более 400 мг/сут принимают в 2 приема. При почечной недостаточности дозу для пациентов следует снизить.

Побочные действия. Бессонница, тревожность, возбуждение, сонливость, экстрапирамидные расстройства, судорожные припадки, запор, тошнота, рвота, сухость во рту, гиперпролактинемия, увеличение массы тела, гипотензия, брадикардия, удлинение интервала QT на ЭКГ, повышение уровня печеночных трансаминаз, аллергические реакции, ЗНС.

Взаимодействие. Является антагонистом леводопы. При сочетании с гипотензивными, некоторыми антигистаминными и депримирующими средствами (анальгетики, общие анестетики, транквилизаторы, алкоголь и др.) требуется осторожность.

- Солиан (Санофи-Авентис Франс, Франция). Таблетки 100 мг, 200 мг, 400 мг, 30 шт.

Арипипразол (Aripiprazole)

Показания. Острые приступы шизофрении (лечение и поддерживающая терапия); острые маниакальные эпизоды биполярного расстройства I типа (лечение); у пациентов с биполярным расстройством I типа, недавно перенесших маниакальный или смешанный эпизод (поддерживающая терапия); дополнение к антидепрессивной терапии при большом депрессивном расстройстве.

Противопоказания. Гиперчувствительность, возраст до 18 лет, период лактации.

С осторожностью. Пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями; цереброваскулярными заболеваниями и состояниями, предрасполагающими к гипотензии; судорожными припадками; повышенным риском гипертермии; повышенным риском аспирационной пневмонии; с ожирением и при наличии диабета в семье.

Применение. Терапевтическая доза внутрь составляет 10–30 мг один раз в сутки.

Лиофилизат для приготовления суспензии для инъекций с пролонгированным высвобождением. У пациентов, которые ранее не получали арипипразол, до начала лечения препаратом пролонгом необходимо установить переносимость арипипразола при приеме внутрь. Начальную дозу можно вводить с соблюдением одного из двух режимов:

1. Режим введения одной инъекции: в день начала лечения сделать одну инъекцию препарата Абилифай Ментена в дозе 400 мг и продолжать лечение арипипразолом для приема внутрь в дозе от 10 до 20 мг в сутки в течение сле-

дующих 14 дней для поддержания терапевтических концентраций арипипразола во время начала терапии.

2. Режим введения двух инъекций: в день начала лечения выполнить две отдельные инъекции препарата Абилифай Ментена в дозе 400 мг в разные места введения с одновременным приемом внутрь одной дозы арипипразола 20 мг.

После начала инъекций рекомендуемая поддерживающая доза препарата Абилифай Ментена составляет 400 мг. Препарат вводят один раз в месяц в виде однократной внутримышечной инъекции (не ранее чем через 26 дней после предыдущей инъекции). Если при применении дозы 400 мг возникают нежелательные реакции, следует рассмотреть возможность снижения дозы до 300 мг один раз в месяц.

Побочные действия. Ортостатическая гипотензия, тахикардия, бессонница, сонливость, головная боль, акатизия, тошнота, потеря аппетита, артралгия, ригидность мышц, одышка, пневмония, сухость кожи, зуд, кожные изъязвления, нечеткость зрения, светобоязнь, боль в ушах, астения, усталость, гриппоподобный синдром, ощущение дрожи в теле, снижение массы тела, ЗНС.

Взаимодействие. Следует уменьшать дозу арипипразола при использовании его в сочетании с ингибиторами CYP3A4 и CYP2D6.

- Амдоал (Гедеон Рихтер ОАО, Венгрия). Таблетки 10 мг, 15 мг, 30 шт.

- Арипризол (БЕЛУПО, Республика Хорватия). Таблетки 10 мг, 15 мг, 30 мг, 30 шт.

- Зилаксера (КРКА-РУС ООО, Россия). Таблетки 10 мг, 15 мг, 30 мг, 28 шт.

- Ралотекс (ЗАО «ФармФирма "Сотекс"», Россия). Таблетки 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг, 28 шт., 30 шт.

- Абилифай Ментена (Х. Лундбек А/О, Дания). Лиофилизат для приготовления суспензии для инъекций с пролонгированным высвобождением 300 мг, 400 мг, 1 шт.

Брекспипразол (Brexpiprazole)

Показания. Лечение шизофрении.

Противопоказания. Гиперчувствительность, возраст до 18 лет, беременность, применение у пациентов с установленным медленным метаболизмом, связанным с активностью изофермента CYP2D6, принимающих силь-

ные/умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4; применение у пациентов, принимающих сильные/умеренные ингибиторы изофермента CYP2D6 в сочетании с сильными/умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4.

С осторожностью. Высокий риск совершения суицида, гипергликемия, артериальная гипотензия или артериальная гипертензия; цереброваскулярные и сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, ишемия миокарда, нарушения проводимости сердца), наследственное удлинение интервала QT и одновременный прием с препаратами, которые удлиняют интервал QT, электролитные нарушения, факторы риска развития венозной тромбоэмболии, умеренная и тяжелая почечная и печеночная недостаточность, ЗНС в анамнезе, экстрапирамидные симптомы в анамнезе, судорожные припадки в анамнезе и состояния, при которых снижен судорожный порог, повышенный риск развития аспирационной пневмонии, расстройство контроля над побуждениями в анамнезе, лейкопения/нейтропения в анамнезе, период грудного вскармливания, пожилой возраст (65 лет и старше).

Применение. Диапазон рекомендуемых доз составляет от 2 до 4 мг/сут. Максимальная рекомендуемая доза — 4 мг/сут.

Побочные действия. Гиперпролактинемия, акатизия, головокружение, тремор, седативный эффект, увеличение массы тела, диарея, тошнота, боль в эпигастральной области, паркинсонизм, попытки суицида, суицидальные мысли, ангионевротический отек, крапивница, отек лица, повышение АД, кашель, миалгия, кариес, метеоризм, венозная тромбоэмболия (включая легочную эмболию и тромбоз глубоких вен), ортостатическая гипотензия, повышение КФК в сыворотке крови, повышение концентрации триглицеридов и активности печеночных ферментов в сыворотке крови, удлинение интервала QT на ЭКГ, судороги, патологическое влечение к азартным играм, импульсивное поведение, компульсивное переедание, компульсивный шопинг, компульсивное расстройство сексуального поведения, рабдомиолиз ЗНС.

Особые указания. Пациенты высокого суицидального риска должны находиться под строгим наблюдением. До начала и в период терапии необходимо определить факторы риска развития венозной тромбоэмболии и принять профилактические меры. У пациентов с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе следует рассмотреть вопрос о более низкой начальной дозе препарата и более медленном титровании дозы, а также проводить мониторинг жизненно важных функций. Брекспипразол не рекомендуется для лечения пациентов пожилого возраста с деменцией из-за повышен-

ного риска смертельного исхода. Рекомендуется контролировать массу тела, концентрацию глюкозы и уровень липидов в начале и в процессе лечения.

Взаимодействие. При применении брекспипразола вместе с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (итраконазол, кетоконазол, ритонавир и кларитромицин) возможно увеличение экспозиции (AUC) брекспипразола, поэтому рекомендуется снижение терапевтической дозы брекспипразола до 1/2 от поддерживающей терапевтической дозы. При совместном применении брекспипразола с сильными индукторами изофермента CYP3A4 (например, с рифампицином) возможно снижение Cmax и AUC брекспипразола, поэтому суточная доза брекспипразола может быть увеличена приблизительно в 3 раза. При одновременном применении с сильными ингибиторами изофермента CYP2D6 (хинидин, пароксетин, флуоксетин) рекомендуется снижение терапевтической дозы брекспипразола до 1/2 от поддерживающей терапевтической дозы. У пациентов с высокой активностью изофермента CYP2D6, которые одновременно получают ингибиторы изоферментов CYP3A4 и CYP2D6, или у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2D6, которые получают сильные ингибиторы изофермента CYP3A4, возможно повышение концентрации брекспипразола приблизительно в 4–5 раз.

- Рексалти (Х. Лундбек А/С, Дания). Таблетки 1 мг, 3 мг, 28 шт.

Галоперидол (Haloperidol)

Показания. Острые и хронические психозы, сопровождающиеся возбуждением, галлюцинаторными и бредовыми расстройствами, маниакальные состояния, психосоматические расстройства; расстройства поведения, изменения личности (параноидные, шизоидные и др.), синдром Жиль де ля Туретта как в детском возрасте, так и у взрослых; тики, хорея Гентингтона; длительно сохраняющаяся и устойчивая к терапии икота и рвота, в том числе связанная с противоопухолевой терапией; премедикация перед оперативным вмешательством.

Противопоказания. Тяжелое токсическое угнетение функции ЦНС, вызванное ксенобиотиками, комы различного генеза; экстрапирамидные расстройства (болезнь Паркинсона и т. п.); повышенная чувствительность к производным бутирофенона; беременность, период грудного вскармливания; детский возраст до 3 лет.

С осторожностью. Декомпенсированные сердечно-сосудистые заболевания (в т. ч. стенокардия), нарушение проводимости сердечной мышцы; тяжелые

заболевания почек, печени, легочно-сердечная недостаточность (в т. ч. при бронхиальной астме и острых инфекциях), эпилепсия, закрытоугольная глаукома, гипертиреоз (тиреотоксикоз), гиперплазия предстательной железы (задержка мочи), активный алкоголизм.

Применение. Внутрь за полчаса до еды. Начальная суточная доза составляет 0,5–5 мг, разделенная на 2–3 приема. Затем дозу постепенно увеличивают на 0,5–2 мг (в резистентных случаях на 2–4 мг) до достижения необходимого терапевтического эффекта. Максимальная суточная доза — 100 мг. В среднем терапевтическая доза составляет 10–15 мг/сут, при хронических формах шизофрении — 20–40 мг/сут, в резистентных случаях — до 50–60 мг/сут.

Детям 3–12 лет (с массой тела 15–40 кг) — 0,025–0,05 мг/кг/сут 2–3 раза в день, повышая дозу не чаще чем раз в 5–7 дней, до суточной дозы 0,15 мг/кг.

В качестве противорвотного средства назначают по 1,5 мг.

Для купирования психомоторного возбуждения галоперидол в первые дни назначают внутримышечно по 2–5 мг 2–3 раза в сутки либо внутривенно в той же дозировке (ампулу следует развести в 10–15 мл воды для инъекций). Максимальная суточная доза — 60 мг.

Побочные действия. Экстрапирамидные расстройства, сонливость, бессонница, головная боль, аритмии, тахикардия, ортостатическая гипотензия, изменения со стороны ЭКГ, транзиторная лейкопения или лейкоцитоз, эритропения, лимфомоноцитоз, агранулоцитоз, повышение активности печеночных трансаминаз, желтуха, фотосенсибилизация, гиперфункция сальных желез, анорексия, диспепсия, сухость во рту, гиперсаливация, тошнота, рвота, запор, диарея, дисменорея, гинекомастия, галакторея, импотенция, приапизм, увеличение массы тела, задержка мочи, нечеткость зрения, пониженное чувство жажды, тепловой удар, алопеция, гипер- или гипогликемия, ЗНС.

Особые указания. Во время лечения больным следует регулярно осуществлять мониторинг ЭКГ, формулы крови, печеночных проб.

Взаимодействие. Повышает выраженность угнетающего влияния на ЦНС опиоидных анальгетиков, снотворных средств, трициклических антидепрессантов, средств для общей анестезии, алкоголя. Может снижать интенсивность действия адреналина и других симпатомиметиков, вызывать «парадоксальное» снижение артериального давления и тахикардию при их совместном применении. Усиливает действие периферических м-холиноблокаторов и большинства гипотензивных средств. При одновременном применении с противопаркинсоническими препаратами может снижаться терапевтическое дей-

ствие этих средств; с метилдопой возможно развитие дезориентации, замедления процессов мышления; с противосудорожными средствами дозы последних следует повышать; с флуоксетином возрастает риск побочного действия на ЦНС, особенно экстрапирамидных реакций; с литием может вызвать необратимую нейроинтоксикацию, усилить экстрапирамидную симптоматику; с амфетаминами снижается антипсихотический эффект галоперидола и психостимулирующий эффект амфетаминов. Может снижать действие непрямых антикоагулянтов. Замедляет метаболизм трициклических антидепрессантов и ингибиторов МАО. Галоперидол может снижать действие бромкриптина. Антихолинергические, антигистаминные (I поколения), антидискинетические средства могут усиливать антихолинергические побочные эффекты и снижать антипсихотический эффект галоперидола.

- Галоперидол-Рихтер (Гедеон Рихтер ОАО, Венгрия). Таблетки 1,5 мг, 5 мг, 50 шт.; раствор для внутривенного и внутримышечного введения 5 мг/мл, ампула 1 мл, 10 шт.

- Галоперидол деканоат (Гедеон Рихтер ОАО, Венгрия). Раствор для внутримышечного введения (масляный) 50 мг/мл, ампула 1 мл, 5 шт.

- Галоперидол (Авексима ОАО, Россия). Таблетки 1,5 мг, 5 мг, 50 шт.

- Галоперидол (АЛСИ Фарма ЗАО, Россия). Таблетки 1,5 мг, 5 мг, 50 шт.

- Галоперидол (Атолл ООО, Россия). Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 5 мг/мл, ампула 1 мл, 5 и 10 шт.

- Галоперидол (Биннофарм ЗАО, Россия). Раствор для внутримышечного введения 5 мг/мл, ампула 1 мл, 10 шт.

- Галоперидол (Биоканоль Фарма ГмбХ, Германия). Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 5 мг/мл, ампула 1 мл, 10 шт.

- Галоперидол (Биоком ЗАО, Россия). Таблетки 1,5 мг, 5 мг, 50 шт.

- Галоперидол (Канонфарма продакшн ЗАО, Россия). Таблетки 1,5 мг, 5 мг, 50 шт.

- Галоперидол (Мосхимфармпрепараты им. Н. А. Семашко, Россия). Раствор для внутримышечного введения 5 мг/мл, ампула 1 мл, 10 шт.

- Галоперидол (Озон ООО, Россия). Таблетки 1,5 мг, 5 мг, 50 шт.

- Галоперидол (Органика ОАО, Россия). Таблетки 1,5 мг, 5 мг, 50 шт.

- Галоперидол-Ратиофарм (Ратиофарм ГмбХ, Германия). Капли для приема внутрь 2 мг/мл, 30 мл, 1 шт.

- Галоперидол-Ферейн (Брынцалов-А ЗАО, Россия). Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 5 мг/мл, ампула 1 мл, 10 шт.

- Сенорм (Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд, Индия). Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 5 мг/мл, ампула 1 мл, 10 шт. Раствор для внутримышечного введения (масляный) 50 мг/мл, ампула 1 мл, 5 шт.

- Галоперидол Велфарм (ООО «Велфарм», Россия). Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 5 мг/мл, ампула 1 мл, 10 шт.

Дроперидол (Droperidol)

Показания. Нейролептанальгезия, премедикация перед наркозом, хирургическим вмешательством, инструментальными исследованиями; психомоторное возбуждение в послеоперационном периоде; шок, в том числе ожоговый; отравления (в составе комплексной терапии).

Противопоказания. Гиперчувствительность, экстрапирамидные расстройства; оперативные вмешательства в поздние сроки беременности (например, кесарево сечение); ранний детский возраст (до 3 лет).

Применение. В/м: для премедикации — 2,5–5 мг за 15–45 минут до начала операции, в послеоперационном периоде — по 2,5–5 мг каждые 6 часов. В/в: для вводного наркоза — 2,5 мг/10 кг, для поддержания наркоза — 1,25–2,5 мг. Детям от 3 лет и старше в/м для премедикации — 0,1 мг/кг.

Побочные действия. Артериальная гипотензия, экстрапирамидные нарушения.

Взаимодействие. Эффект усиливают бензодиазепины. Ослабляет действие бромокриптина.

- Дроперидол (Московский эндокринный завод ФГУП, Россия). Раствор для инъекций 2,5 мг/мл.

- Дроперидол (Дальхимфарм ОАО, Россия). Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 2,5 мг/мл.

Зипразидон (Ziprasidone)

Показания. Шизофрения и подобные ей психические расстройства (лечение и профилактика обострений), купирование психомоторного возбуждения у больных шизофренией (в/м).

Противопоказания. Гиперчувствительность, удлинение интервала QT (в т. ч. врожденный синдром удлиненного интервала QT), инфаркт миокарда (острая и подострая стадия), декомпенсированная сердечная недостаточность,

аритмия, требующая приема антиаритмических ЛС Ia и III класса, беременность, период лактации, возраст до 18 лет.

С осторожностью. Пожилой возраст (старше 65 лет), тяжелая печеночная недостаточность; почечная недостаточность, судороги в анамнезе, брадикардия, нарушение электролитного баланса, применение с другими ЛС, удлиняющими интервал QT.

Применение. Внутрь во время еды. Рекомендуемая доза — 40 мг 2 раза в сутки, увеличивая до максимальной суточной дозы 160 мг (80 мг 2 раза в сутки). Купирование психомоторного возбуждения: в/м по 10 мг (каждые 2 ч) и 20 мг (каждые 4 ч); максимальная суточная доза — 40 мг.

Побочные действия. Тошнота, рвота, запор, сухость во рту, повышенное слюноотделение, диспепсия, психомоторное возбуждение, акатизия, головокружение, дистония, бессонница или сонливость, тремор, судороги, повышение АД, ортостатическая гипотензия, тахикардия, удлинение интервала QT (при в/м введении).

Взаимодействие. Антиаритмические средства Ia и III класса и другие ЛС, вызывающие удлинение интервала QT — риск выраженного его удлинения. Кетоконазол увеличивает, карбамазепин уменьшает концентрацию зипразидона.

Особые указания. Зипразидон вызывает небольшое или умеренное удлинение интервала QT. Если величина интервала QT превышает 500 мсек, рекомендуется прекратить лечение.

- Зелдокс (Виатрис Спешиалти ЭлЭлСи, США). Капсулы 40 мг, 60 мг, 30 шт.

- Зелдокс (Апджон ЮЭс 1 ЭлЭлСи США). Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения 30 мг, 1 шт.

Зуклопентиксол (Zuclopenthixol)

Показания. Таблетки: шизофрения (острая и хроническая) и другие психотические расстройства с галлюцинациями, параноидным бредом и нарушениями мышления; состояния ажитации, повышенного беспокойства, враждебность, агрессивность; маниакальная фаза маниакально-депрессивного психоза; умственная отсталость, сочетающаяся с психомоторным возбуждением, ажитацией и другими расстройствами поведения; сенильное слабоумие с параноидными идеями, дезориентацией, нарушениями поведения, спутанностью сознания.

Раствор для инъекций: начальное лечение острых психозов, включая маниакальные состояния, и хронических психозов в фазе обострения.

Депо-форма: шизофрения (острая и хроническая) и другие психотические расстройства с галлюцинациями, параноидным бредом и нарушениями мышления; состояния ажитации, повышенного беспокойства, враждебность, агрессивность.

Противопоказания. Гиперчувствительность, острое отравление алкоголем, барбитуратами, опиатами, кома, нарушение функции кроветворной системы, феохромоцитома, беременность, кормление грудью.

Ограничения к применению. Судорожный синдром, прогрессирующие заболевания печени, почек, сердечно-сосудистые заболевания (в т. ч. аритмия, выраженная гипотензия, ортостатические нарушения регуляции кровообращения), поражения ствола головного мозга, в том числе болезнь Паркинсона, пролактинзависимые опухоли.

Применение. Для приема внутрь начальная доза может составлять 2–20 мг/сут; при необходимости возможно постепенное увеличение дозы до 75 мг/сут и более. Для в/м введения разовая доза — 50–150 мг, в случае необходимости повторных инъекций интервал между ними должен составлять 2–3 дня. Для в/м введения депо-формы разовая доза составляет 200–750 мг, частота введения — 1–4 недели.

Побочные действия. Экстрапирамидные расстройства, головокружение, сонливость, нарушение аккомодации, ЗНС, провокация эпилептиформных припадков, беспокойство, возбуждение, головная боль, депрессия, делириозный синдром, приступ закрытоугольной глаукомы, тахикардия, ортостатическая гипотензия, нарушения проводимости, нарушения гемопоэза, тромбозы вен нижних конечностей и таза, отек гортани, астма, бронхопневмония, сухость во рту, запор, паралитическая кишечная непроходимость, преходящие изменения печеночных проб, холестатический гепатит, желтуха, увеличение массы тела, нарушения обмена глюкозы, задержка мочеиспускания, нарушение менструального цикла, сексуальные расстройства, волчаночноподобный синдром, усиление секреции слюнных и потовых желез, галакторея.

Взаимодействие. Потенцирует депримирующую активность барбитуратов, транквилизаторов, алкоголя. Метоклопрамид, бромоприд, ализаприд и пиперазин повышают вероятность развития экстрапирамидных расстройств. Снижает эффективность агонистов дофаминовых рецепторов (леводопа, бромокриптин, амантадин). Ослабляет гипотензивное действие гуанетидина, клонидина и метилдопы. Усиливает действие антихолинергических средств. Пропранолол, трициклические антидепрессанты, препараты лития повышают концен-

трацию зуклопентиксола в сыворотке (взаимно), при одновременном применении с препаратами лития возможно развитие нейротоксической симптоматики. Одновременное применение с эпинефрином приводит к резкому падению АД. При комбинации с полипептидными антибиотиками возможно угнетающее действие на дыхательный центр.

- Клопиксол (Х. Лундбек А/С, Дания). Таблетки 2 мг, 10 мг, 25 мг, 50 или 100 шт.

- Клопиксол-Акуфаз (Х. Лундбек А/С, Дания). Раствор для внутримышечного введения (масляный) 50 мг/мл, ампула 1 мл, 5 шт.

- Клопиксол Депо (Х. Лундбек А/С, Дания). Раствор для внутримышечного введения (масляный) 200 мг/мл, 500 мг/мл, ампула 1 мл, 1 или 10 шт.

Карипразин (Cariprazine)

Показания. Лечение шизофрении у взрослых пациентов; маниакальных или смешанных эпизодов при биполярном расстройстве I типа у взрослых пациентов; депрессивных эпизодов при биполярном расстройстве I типа (биполярной депрессии) у взрослых пациентов.

Противопоказания. Гиперчувствительность, возраст до 18 лет, пациенты пожилого возраста с деменцией, беременность, период лактации, одновременное применение таких лекарственных препаратов, как боцепревир и телапревир; кларитромицин, телитромицин, эритромицин и нафциллин; рифампицин; кобицистат, индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, эфавиренз и этравирин; итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол и флуконазол; препараты, содержащие зверобой продырявленный, нефазодон; карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин; дилтиазем и верапамил; модафинил; бозентан.

С осторожностью. У пациентов с высоким риском совершения суицида, с акатизией, неусидчивостью, повышенным риском поздней дискинезии, болезнью Паркинсона, нейролептическим злокачественным синдромом в анамнезе, судорогами в анамнезе или состояниями, снижающими порог судорожной готовности, катарактой, у пациентов с факторами риска развития инсульта, сахарного диабета, факторами риска развития гипергликемии, риском ожирения, склонностью к артериальной гипотензии, сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, риском венозных тромбоэмболических осложнений. Женщины детородного возраста должны применять высокоэффективные меры контра-

цепции во время приема карипразина и как минимум в течение 10 недель после его отмены.

Применение. Препарат принимают внутрь один раз в сутки в одно и то же время вне зависимости от приема пищи.

Шизофрения. Рекомендуемая начальная доза карипразина составляет 1,5 мг. В дальнейшем дозу медленно повышают с шагом 1,5 мг/сут до максимальной дозы 6 мг/сут.

Маниакальные или смешанные эпизоды при биполярном расстройстве I типа. Рекомендуемый диапазон доз составляет от 3 до 6 мг один раз в сутки. Начальная доза карипразина составляет 1,5 мг и может быть увеличена до 3 мг на второй день. В зависимости от клинического ответа и переносимости дальнейшее повышение дозы может быть выполнено с шагом 1,5 или 3 мг.

Депрессивные эпизоды биполярного расстройства I типа (биполярная депрессия). Начальная доза карипразина составляет 1,5 мг один раз в сутки. В зависимости от клинической реакции и переносимости доза может быть увеличена до 3 мг один раз в сутки на пятнадцатый день. Максимальная рекомендуемая доза составляет 3 мг один раз в сутки.

При переходе с лечения другими антипсихотическими препаратами на лечение карипразином следует рассмотреть возможность постепенного перекрестного титрования с постепенным снижением дозы предыдущего препарата при одновременном начале приема карипразина.

При переходе с лечения карипразином на лечение другими антипсихотическими препаратами постепенного перекрестного титрования не требуется. Необходимо начать прием нового антипсихотического препарата в минимальной дозе после отмены карипразина. Следует учитывать, что концентрация карипразина и его активных метаболитов в плазме крови снизится на 50 % приблизительно через одну неделю.

Побочные действия. Акатизия, паркинсонизм, нарушения сна, тревога, нечеткость зрения, повышение АД, тошнота, запор, рвота, утомляемость, тахиаритмия, увеличение массы тела, суицидальное поведение, делирий, депрессия, снижение/повышение либидо, эректильная дисфункция, головокружение, дистония, прочие экстрапирамидные нарушения и двигательные расстройства, снижение/повышение аппетита, дислипидемия, повышение активности креатинфосфокиназы сыворотки крови, повышение активности печеночных ферментов, анемия, эозинофилия, снижение концентрации тиреотропного гормона в крови, нарушение содержания натрия в сыворотке крови, повышение концен-

трации глюкозы в сыворотке крови, сахарный диабет, летаргия, дизестезия, дискинезия, поздняя дискинезия; судорожные припадки/судороги, амнезия, афазия, раздражение глаз, повышенное внутриглазное давление, нарушение аккомодации, снижение остроты зрения, вертиго, нарушения сердечной проводимости, брадиаритмия, удлинение интервала QT на ЭКГ, нарушение зубца Т на ЭКГ, снижение АД, икота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дисфагия, повышение содержания билирубина крови, дизурия, поллакиурия, жажда, зуд, сыпь, нейтропения, гипотиреоидизм, фотофобия, катаракта, рабдомиолиз, токсический гепатит, ЗНС.

Взаимодействие. Одновременное применение карипразина с мощными и умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 противопоказано. Следует избегать употребления грейпфрутового сока.

- Реагила (Гедеон Рихтер ОАО, Венгрия). Капсулы 1,5 мг, 3 мг, 4,5 мг, 6 мг, 28 шт.

Кветиапин (Quetiapine)

Показания. Острые и хронические психозы, включая шизофрению.

Противопоказания. Гиперчувствительность, грудное вскармливание.

Применение. При применении у взрослых начальная доза составляет 50 мг/сут, для пациентов пожилого возраста — 25 мг/сут. Затем дозу постепенно увеличивают по схеме. В зависимости от клинического эффекта и индивидуальной чувствительности эффективная терапевтическая доза может составлять 150–750 мг/сут. У пациентов с нарушениями функции печени и/или почек начальная доза составляет 25 мг/сут. Ежедневное увеличение дозы должно составлять 25–50 мг до достижения оптимального эффекта.

Побочные действия. Ортостатическая гипотензия, гипертензия, тахикардия, лейкопения, сонливость, головокружение, тревога, ЗНС, увеличение уровня холестерина, сывороточных триглицеридов, изменение уровня печеночных ферментов, сухость во рту, диарея или запор, диспепсия, сыпь, сухость кожи, болевой синдром, астения, ринит, инфекции мочевыводящих путей, лихорадка, увеличение массы тела.

Взаимодействие. При одновременном применении с кетоконазолом, эритромицином возможно повышение концентрации кветиапина в плазме крови и развитие побочных эффектов, а с фенитоином, карбамазепином, барбиту-

ратами, рифампицином и тиоридазином увеличение клиренса кветиапина, уменьшение его концентрации в плазме крови.

- Сероквель (АстраЗенека ЮК Лтд, Великобритания). Таблетки 25 мг, 100 мг, 200 мг, 60 шт.

- Сероквель Пролонг (АстраЗенека ЮК Лтд, Великобритания). Таблетки 50 мг, 150 мг, 200 мг, 300 мг, 400 мг, 60 шт.

- Квентиакс (КРКА-РУС ООО, Россия). Таблетки 25 мг, 100 мг, 200 мг, 60 шт.

- Квентиакс СР (КРКА, д.д., Ново место АО, Словения). Таблетки пролонгированного действия 150 мг, 200 мг, 300 мг, 60 шт.

- Сервитель (БЕЛУПО, Республика Хорватия). Таблетки 100 мг, 200 мг, 60 шт.

- Кетилепт (Фармацевтический завод «ЭГИС», Венгрия). Таблетки 25 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 300 мг, 60 шт.

- Кьюпинекс (Хетеро Лабс Лимитед, Индия). Таблетки 25 мг, 100 мг, 200 мг, 300 мг, 60 шт.

- Кветиапин Сан (Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд, Индия). Таблетки 100 мг, 200 мг, 60 шт.

- Кветиапин СЗ (Северная звезда ЗАО, Россия). Таблетки 25 мг, 100 мг, 200 мг, 60 шт.

- Кветиапин Канон (Канонфарма продакшн ЗАО, Россия). Таблетки 25 мг, 100 мг, 300 мг, 60 шт.

- Кветиапин Канон пролонг (Канонфарма продакшн ЗАО, Россия). Таблетки пролонгированного действия 150 мг, 200 мг, 300 мг, 400 мг, 30 или 60 шт.

- Кветиапин (ООО «Технология лекарств», Россия). Таблетки 25 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 60 шт.

- Кветиапин (ООО «Атолл», Россия). Таблетки 25 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 300 мг, 60 шт.

- Кветиапин-алиум (АО «Усолье-Сибирский химфармзавод», Россия). Таблетки 25 мг, 100 мг, 200 мг, 60 шт.

- Кветиапин пролонг-алиум (АО «АЛИУМ», Россия). Таблетки 150 мг, 200 мг, 300 мг, 40 мг, 60 шт.

- Кветиапин (ОАО «Авексима», Россия). Таблетки 200 мг, 60 шт.

Клозапин (Clozapine)

Показания. Шизофрения (в т. ч. при резистентности к терапии другими нейролептиками или их непереносимости), маниакальные состояния, маниакально-депрессивный психоз, психомоторное возбуждение при психопатиях, эмоциональные и поведенческие расстройства (в т. ч. у детей), тяжелые расстройства сна.

Противопоказания. Гиперчувствительность, заболевания кроветворной системы (в т. ч. в анамнезе), алкогольные и интоксикационные психозы, миастения, коматозные состояния, детский возраст до 5 лет, грудное вскармливание.

Ограничения к применению. Декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы, тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность, повышенная склонность к судорогам, эпилепсия, закрытоугольная глаукома, гиперплазия предстательной железы, атония кишечника, интеркуррентные заболевания с лихорадочным синдромом.

Применение. Для приема внутрь разовая доза составляет 50–200 мг, суточная — 200–400 мг. Лечение обычно начинают с дозы 25–50 мг, затем постепенно увеличивают на 25–50 мг в день до 200–300 мг/сут в течение 7–14 дней. Максимальная доза составляет 600 мг/сут.

Суточную дозу можно применять однократно перед сном или 2–3 раза в сутки после еды. При отмене лечения следует постепенно снижать дозу в течение 1–2 недель.

Побочные действия. Головокружение, сонливость, головная боль, повышение температуры тела центрального генеза, обморочные состояния, ажитация, акатизия, спутанность сознания, нарушение аккомодации, бессонница, депрессия, эпилептические припадки, поздняя дискинезия, ЗНС, задержка мочи, снижение потенции, гиперсаливация, тошнота, рвота, изжога, сухость слизистой оболочки полости рта, снижение АД (в т. ч. ортостатическая гипотензия); гранулоцитопения, вплоть до агранулоцитоза, лейкопения, тромбоцитопения; повышение АД, тахикардия, уплощение зубца Т на ЭКГ, повышенное потоотделение, миастения, повышение массы тела, редко — экстрапирамидные расстройства.

Взаимодействие. Усиливает эффект седативных, наркотических, анальгезирующих и снотворных средств, алкоголя, ослабляет — леводопы и других дофаминомиметиков. Всасывание из кишечника ухудшается при приеме гель-

структурных антацидов и колестирамина. При одновременном применении с ЛС, вызывающими артериальную гипотензию, возможно аддитивное гипотензивное действие; с антихолинергическими средствами — усиление антихолинергического действия; с дигоксином или ЛС, характеризующимися высоким связыванием с белками (в т. ч. с гепарином, варфарином, фенитоином), возможно увеличение их концентрации в плазме крови; с вальпроевой кислотой — изменение концентрации клозапина в плазме крови; с препаратами лития — миоклонус, судороги, ЗНС, делирий, психозы; с ЛС, вызывающими миелодепрессию, усиливается угнетающее действие на костномозговое кроветворение. Клозапин несовместим с ЛС, вызывающими агранулоцитоз: карбамазепином, ко-тримоксазолом, хлорамфениколом, пеницилламином, сульфаниламидами, пиразолоновыми анальгетиками. Возможно повышение концентрации клозапина в плазме крови при одновременном применении с ципрофлоксацином, рисперидоном, флуоксетином, пароксетином, сертралином, флувоксамином, кофеином. Рифампицин может повышать скорость метаболизма клозапина.

Меры предосторожности. Из-за значительного риска агранулоцитоза, потенциально опасного для жизни осложнения, следует применять только у больных шизофренией, которые резистентны к предшествующей терапии, т. е. у которых отсутствует эффект от применения классических нейролептиков или отмечается их непереносимость. До начала лечения клозапином необходимо убедиться в том, что показатели белой крови находятся в норме. В период лечения необходимо регулярно определять число лейкоцитов и (желательно) абсолютное число нейтрофилов (еженедельно на протяжении первых 18 недель, в дальнейшем не реже одного раза в месяц на протяжении всего курса и спустя один месяц после окончания лечения). При появлении гранулоцитопении лечение немедленно прекращают.

- Азалептин (Органика ОАО, Россия). Таблетки 25 мг, 100 мг, 50 шт.
- Азалепрол (Лекхим АО, Украина). Таблетки 25 мг, 100 мг, 50 шт.
- Клозапин (Московский эндокринный завод ФГУП, Россия). Таблетки 25 мг, 100 мг, 50 шт.
- Клозастен (Валента Фарм АО, Россия). Таблетки 25 мг, 100 мг, 50 шт.
- Клозапин авексима (ОАО «Авексима», Россия). Таблетки 25 мг, 100 мг, 50 шт.
- Клозапин-Фарм-Инновации (ООО «Фарм-Инновации», Россия). Таблетки 25 мг, 100 мг, 50 шт.

Левомепромазин (Levomepromazine)

Показания. Психомоторное возбуждение различной этиологии (при острой и хронической шизофрении, биполярном расстройстве, психозах, в т. ч. сенильных, интоксикационных, олигофрении, эпилепсии), а также другие психические расстройства, протекающие с ажитацией, тревогой, паникой, фобиями, стойкой бессонницей. Усиление действия анальгетиков, средств для общей анестезии, антигистаминных препаратов. Болевой синдром при невралгии тройничного и неврите лицевого нерва, опоясывающем лишае.

Противопоказания. Гиперчувствительность, одновременный прием антигипертензивных средств; передозировка ЛС, вызывающих торможение ЦНС (алкоголь, общие анестетики, снотворные), закрытоугольная глаукома, задержка мочи, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, миастения, гемиплегия, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, тяжелая почечная и/или печеночная недостаточность, выраженная артериальная гипотензия, угнетение костномозгового кроветворения, порфирия, беременность, грудное вскармливание, детский возраст до 12 лет.

Ограничения к применению. Эпилепсия, пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, особенно в пожилом возрасте (нарушение проводимости сердечной мышцы, аритмия, синдром врожденного удлинения интервала QT).

Применение. Внутрь назначают, начиная с дозы 25–50 мг/сут в несколько приемов (максимальную часть суточной дозы следует назначать перед сном), ежедневно увеличивая ее на 25–50 мг до улучшения состояния больного. Средние суточные дозы составляют 200–300 мг.

Парентерально препарат вводят при отсутствии возможности его приема внутрь. Суточная доза составляет 75–100 мг, разделенная на 2–3 инъекции, в условиях постельного режима под контролем АД и пульса. При необходимости суточную дозу увеличивают до 200–250 мг. Вводят в/м (глубоко) или в/в капельно. При наличии строгих показаний детям старше 12 лет рекомендованы дозы 0,35–3 мг/кг массы тела в сутки.

Меры предосторожности. Следует менять места инъекций из-за возможной местной реакции тканей (в/м инъекции болезненны). Рекомендуется систематическое проведение общего анализа крови и оценка функции печени, у пожилых и ослабленных пациентов необходим контроль АД. В течение первых 3–5 дней лечения после приема, независимо от его дозы и способа введения,

больному рекомендуется лежать 0,5–1 час в целях предупреждения ортостатического коллапса.

Побочные действия. Ортостатическая гипотензия, тахикардия, синдром Морганьи — Адамса — Стокса, удлинение интервала QT (аритмогенный эффект, тахикардия типа «пируэт»), панцитопения, агранулоцитоз, лейкопения, эозинофилия, тромбоцитопения, спутанность сознания, экстрапирамидные симптомы с преобладанием акинетико-гипотонического синдрома, эпилептические припадки, повышение внутричерепного давления, при длительном применении — отложения в хрусталике и роговице, пигментная ретинопатия, сухость во рту, запор, тошнота, рвота, поражение печени (желтуха, холестаз), обесцвечивание мочи, нарушение мочеиспускания, галакторея, нарушение менструального цикла, снижение массы тела, повышенная светочувствительность, эритема, пигментация, гипертермия, боль и отек в месте инъекции, ЗНС.

Взаимодействие. Несовместим с ингибиторами МАО и гипотензивными средствами. Средства, угнетающие ЦНС, усиливают угнетающее действие препарата на ЦНС. Следует соблюдать осторожность при комбинации с антихолинергическими препаратами из-за усиления антихолинергических эффектов. Средства, удлиняющие интервал QT, усиливают риск удлинения интервала QT. Снижает противопаркинсоническую активность леводопы, эффективность пероральных противодиабетических препаратов. Антациды, содержащие кальций, магний или алюминий, уменьшают абсорбцию в ЖКТ.

- Тизерцин (Фармацевтический завод «ЭГИС» ЗАО, Венгрия). Таблетки 25 мг, 50 шт. Раствор для инфузий и в/м введения 25 мг/мл, ампула 1 мл, 10 шт.

Луразидон (Lurasidone)

Показания. Лечение шизофрении у взрослых и подростков с 13 лет и старше; депрессивных эпизодов при биполярном расстройстве I типа (биполярная депрессия) у взрослых и детей с 10 лет и старше в качестве монотерапии; депрессивных эпизодов при биполярном расстройстве I типа (биполярная депрессия) у взрослых с 18 лет и старше в качестве дополнительной терапии с препаратами лития или вальпроевой кислоты.

Противопоказания. Повышенная чувствительность; одновременное применение с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, с боцепревиром, кларитромицином, кобицистатом, индинавиром, итраконазолом, кетоконазолом, нефазодоном, нелфинавиром, позаконазолом, ритонавиром,

саквинавиром, телапревиром, телитромицином, вориконазолом) и с сильными индукторами изофермента CYP3A4 (например, с карбамазепином, фенобарбиталом, фенитоином), рифампицином, зверобоем продырявленным.

Применение. Принимают внутрь один раз в день во время еды или сразу после нее (не менее 350 ккал). Таблетки рекомендуется проглатывать целиком для маскировки горького вкуса. Титрования дозы не требуется.

Шизофрения. Взрослые (18 лет и старше). Рекомендуемая начальная доза составляет 40 мг один раз в день. Эффект достигается в диапазоне доз от 40 до 160 мг в сутки. Подростки (от 13 до 17 лет). Рекомендуемая начальная доза луразидона составляет 40 мг один раз в день. Титрование дозы не требуется. Препарат эффективен в диапазоне доз от 40 до 80 мг в день. У детей луразидон должен назначаться специалистом в области детской психиатрии.

Депрессивные эпизоды, обусловленные биполярным аффективным расстройством I типа. Взрослые (18 лет и старше). Рекомендуемая начальная доза составляет 20 мг один раз в день в качестве монотерапии или дополнительной терапии в сочетании с препаратами лития и вальпроевой кислоты. Препарат показал эффективность в диапазоне доз от 20 до 120 мг в день в качестве монотерапии или дополнительной терапии в сочетании с препаратами лития и вальпроевой кислоты. Дети (от 10 до 17 лет). Рекомендуемая начальная доза составляет 20 мг один раз в день в качестве монотерапии. Препарат эффективен в диапазоне доз от 20 до 80 мг в день в качестве монотерапии.

Эффективность для лечения мании, связанной с биполярным расстройством, не установлена.

Побочные действия. Акатизия, сонливость, паркинсонизм, головокружение, дистония, дискинезия, бессонница, ажитация, беспокойство, тревожность, увеличение массы тела, тошнота, рвота, диспепсия, гиперсаливация, сухость во рту, боль в верхней части живота, ощущение дискомфорта в желудке, гиперчувствительность, скелетно-мышечная ригидность, повышение концентрации креатинфосфокиназы в крови, повышение концентрации креатинина в крови, усталость, летаргия, дизартрия, поздняя дискинезия, кошмарные сновидения, кататония, тахикардия, артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, «приливы», снижение аппетита, повышение концентрации глюкозы в крови, гипонатриемия, нечеткость зрения, метеоризм, повышение уровня АЛТ, гипергидроз, скованность в суставах, миалгия, боль в шее, боль в спине, дизурия, назофарингит, нарушение походки, диарея, дисфагия, гастрит, почечная недостаточность, увеличение концентрации про-

лактина в крови, эозинофилия, ЗНС, рабдомиолиз, лейкопения, нейтропения, анемия, суицидальное поведение, паническая атака, судороги, вертиго, стенокардия, AV-блокада I степени, брадикардия, увеличение молочной железы, боль в молочной железе, галакторея, эректильная дисфункция, аменорея, дисменорея, сыпь, зуд, ангионевротический отек, синдром Стивенса — Джонсона.

Особые указания. Пациенты высокого суицидального риска должны находиться под строгим наблюдением. До начала и в период терапии необходимо определить факторы риска развития венозной тромбоэмболии и принять профилактические меры. Рекомендуется контролировать массу тела, концентрацию глюкозы в начале и в процессе лечения.

Взаимодействие. Противопоказано применение луразидона с сильными ингибиторами и индукторами изофермента CYP3A4. Следует избегать употребления грейпфрутового сока во время лечения луразидоном.

- Латуда (Анжелини Фарма С.п.А., Италия). Таблетки 20 мг, 40 мг, 80 мг, 28 шт.

Оланзапин (Olanzapine)

Показания. Шизофрения и другие психотические расстройства с выраженной продуктивной и негативной симптоматикой, аффективными расстройствами (лечение обострений, поддерживающая и длительная противорецидивная терапия), острые маниакальные или смешанные приступы при биполярном аффективном расстройстве с психотическими проявлениями и без них, с быстрой сменой фаз и при ее отсутствии.

Противопоказания. Гиперчувствительность, кормление грудью.

Ограничения к применению. Почечная и/или печеночная недостаточность, доброкачественная гипертрофия предстательной железы, судорожные состояния в анамнезе, болезнь Паркинсона, цереброваскулярные нарушения, болезнь Альцгеймера, сахарный диабет, эозинофилия, миелопролиферативные заболевания, паралитический илеус, закрытоугольная глаукома, одновременный прием препаратов, удлиняющих интервал QT (особенно в пожилом возрасте), дегидратация, гиповолемия, инфаркт миокарда в анамнезе, сердечная недостаточность, рак молочной железы (в т. ч. в анамнезе), беременность, возраст до 18 лет.

Применение. Терапевтические дозы внутрь колеблются в диапазоне от 5 до 20 мг в сутки.

Начальная доза для внутримышечного введения составляет 10 мг, которую назначают в виде одной внутримышечной инъекции. В зависимости от индивидуального клинического состояния вторая инъекция (5–10 мг) может быть введена через 2 часа после первой инъекции, а третья инъекция (5–10 мг) — не раньше чем через 4 часа после второй.

Побочные действия. Головокружение, головная боль, мигрень, сонливость, бессонница, тревожность, враждебность, ажитация, невралгия, парез лицевого нерва, гипестезия, экстрапирамидные нарушения, дизартрия, заикание, синкопальные состояния, субарахноидальное кровоизлияние, инсульт, нистагм, диплопия, мидриаз, отложение пигмента в хрусталике, катаракта, ксерофтальмия, кровоизлияния в глаз, нарушение аккомодации, амблиопия, глаукома, поражение роговицы, кератоконъюнктивит, блефарит, шум и боль в ушах, глухота, ортостатическая гипотензия, тахи- и брадикардия, желудочковая экстрасистолия, изменения ЭКГ, лейко- и нейтропения, эозинофилия, лейкоцитоз, тромбоцитопения, геморрагический синдром, ринит, фарингит, ларингит, диспноэ, апноэ, бронхиальная астма, гипервентиляция, повышение аппетита вплоть до булимии, жажда, сухость во рту, усиление слюноотделения, афтозный стоматит, гингивит, глоссит, дисфагия, отрыжка, тошнота, рвота, гастрит, энтерит, мелена, ректальное кровотечение, запор, метеоризм, недержание кала, преходящее повышение активности печеночных трансаминаз, гепатит, гиперпролактинемия, увеличение массы тела, сахарный диабет, гипергликемия, диабетический кетоацидоз, диабетическая кома, дизурия, гематурия, пиурия, альбуминурия, недержание мочи, инфекции мочевыводящих путей, цистит, понижение либидо, импотенция, нарушения эякуляции, приапизм, гинекомастия, галакторея, аменорея, артрит, артралгия, миастения, миопатия, судороги икроножных мышц, боль в костях, фотосенсибилизация, алопеция, гирсутизм, сухость кожи, экзема, себорея, макулопапуллезная сыпь, ЗНС.

Взаимодействие. Активированный уголь уменьшает концентрацию. Карбамазепин повышает клиренс. Препараты, индуцирующие активность CYP1A2 и глюкуронилтрансферазы (омепразол, рифампицин и др.), повышают выведение; ингибиторы CYP1A2 (флувоксамин и др.) уменьшают его. Флуоксетин увеличивает концентрацию оланзапина и уменьшает его клиренс. При одновременном приеме с диазепамом, этанолом и антигипертензивными средствами повышается риск развития ортостатической гипотензии. Усиливает эффект антихолинергических средств. Ослабляет эффект леводопы и других агонистов дофаминовых рецепторов.

- Зипрекса (Эли Лилли Восток С.А., Швейцария). Таблетки 5 мг, 10 мг, 28 шт.

- Зипрекса Зидис (Эли Лилли Восток С.А., Швейцария). Таблетки, диспергируемые в полости рта, 5 мг, 10 мг, 28 шт.

- Заласта (КРКА, д.д., Ново место АО, Словения). Таблетки 5 мг, 10 мг, 28 шт.

- Заласта Ку-таб (КРКА, д.д., Ново место АО, Словения). Таблетки, диспергируемые в полости рта, 5 мг, 10 мг, 28 шт.

- Золафрен Квик (АО «Адамед Фарма», Польша). Таблетки, диспергируемые в полости рта, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 28 шт.

- Эголанза (Фармацевтический завод «ЭГИС» ОАО, Венгрия). Таблетки 5 мг, 10 мг, 28 шт.

- Оланзапин (Атолл ООО, Россия). Таблетки 5 мг, 10 мг, 28 шт.

- Оланзапин (Алси Фарма ЗАО, Россия). Таблетки 5 мг, 10 мг, 30 шт.

- Оланзапин (Керн Фарма С.Л., Испания). Таблетки 5 мг, 10 мг, 28 шт.

- Оланзапин (Фирма ЕВРОСЕРВИС ЗАО, Россия). Таблетки 5 мг, 10 мг, 28 шт.

- Оланзапин Канон (Канонфарма продакшн ЗАО, Россия). Таблетки 5 мг, 10 мг, 28 шт.

- Оланзапин-Виал (Виал ООО, Россия). Таблетки 5 мг, 10 мг, 28 шт.

- Оланзапин-СЗ (Северная звезда ЗАО, Россия). Таблетки 5 мг, 10 мг, 28 шт.

- Оланзапин-СЗ (АО «Медисорб», Россия). Таблетки 5 мг, 10 мг, 28 шт.

- Оланзапин-ТЛ (Технология лекарств ООО, Россия). Таблетки 10 мг, 28 шт.

- Оланзапин (ООО РИФ, Россия). Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения 10 мг, 2 шт., 5 шт., 10 шт.

Палиперидон (Paliperidone)

Палиперидон является активным метаболитом рисперидона.

Показания. Шизофрения, в том числе в фазе обострения у взрослых пациентов; профилактика обострений шизофрении у взрослых; лечение шизофрении у подростков в возрасте от 12 до 17 лет; терапия шизоаффективных расстройств: в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии с антидепрессантами и/или нормотимиками у взрослых пациентов.

Противопоказания. Гиперчувствительность к палиперидону, рисперидону.

С осторожностью. Судорожные состояния в анамнезе и заболевания, снижающие порог судорожной готовности. Как и другие антипсихотики, палиперидон следует с осторожностью назначать пациентам, имеющим в анамнезе судорожные припадки или другие заболевания, снижающие порог судорожной готовности. Дисфагия и сужение просвета ЖКТ (возможность обструкции).

Применение. Таблетки инвега следует проглатывать целиком, запивая жидкостью; их нельзя разжевывать, делить на части или измельчать. Рекомендуемая доза у взрослых составляет 6 мг один раз в сутки утром независимо от приема пищи. У некоторых пациентов терапевтический эффект вызывают более низкие или более высокие дозы в пределах рекомендуемого диапазона 3–12 мг один раз в сутки. Возрастание дозы на 3 мг в сутки с интервалами более 5 суток. У подростков (12–17 лет) рекомендуемая доза составляет 3 мг один раз в сутки утром независимо от приема пищи.

Таблетки инвега производятся с использованием технологии осмотического высвобождения действующего вещества с контролируемой скоростью. Нерастворимые компоненты таблетки выводятся из организма со стулом.

Ксеплион предназначен только для в/м введения. У пациентов, никогда не принимавших палиперидон перорально или рисперидон перорально или парентерально, перед началом лечения ксеплионом рекомендуется в течение 2–7 дней проверить переносимость палиперидона или рисперидона перорально. Начинают лечение ксеплионом с дозы 150 мг в 1-й день и 100 мг через одну неделю (обе инъекции в дельтовидную мышцу). Рекомендуется поддерживающая доза 75 мг один раз в месяц; эффект может наблюдаться от приема больших или меньших доз (в диапазоне 25–150 мг) в зависимости от индивидуальной переносимости и/или эффективности. После второй начальной дозы последующие поддерживающие инъекции можно проводить в дельтовидную или ягодичную мышцу.

Тревикта предназначен только для внутримышечного введения, необходимо вводить один раз в 3 месяца. Тревикта можно применять только после применения препарата Ксеплион в течение по крайней мере 4 месяцев. Для корректного определения поддерживающей дозы до начала применения препарата Тревикта рекомендуется вводить 2 последние ежемесячные инъекции в одной и той же дозировке. Применение Тревикта следует начинать в день, соответствующий следующей запланированной инъекции препарата Ксеплион, с

использованием дозы препарата Тревикта от 175 до 525 мг, рассчитанной исходя из предшествующей дозы препарата Ксеплион. Препарат Тревикта можно вводить на 7 дней раньше или позже дня следующей запланированной инъекции препарата Ксеплион.

Побочные действия. Инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, инфекции мочевыводящих путей, акродерматит, бронхит, воспаление подкожной жировой клетчатки, цистит, инфекции уха, грипп, онихомикоз, пневмония, инфекции дыхательных путей, синусит, тонзиллит, анемия, нейтропения, лейкоцитопения, тромбоцитопения, гиперпролактинемия, гипергликемия, бессонница, головная боль, экстрапирамидные симптомы, седативный эффект, сонливость, слюнотечение; цереброваскулярные нарушения, постуральное головокружение, судороги, обморок, гипестезия, парестезия, психомоторная гиперактивность, гипокинезия, опистотонус, нарушение проводимости на ЭКГ, увеличение интервала QT, повышение АД, снижение АД, тошнота, диарея, запор, дисфагия, недержание кала, непроходимость тонкой кишки, заложенность носа, кашель, одышка, гипервентиляция легких, миалгия, мышечные спазмы, артралгия, дизурия, недержание мочи, задержка мочевыделения, сексуальная дисфункция, гинекомастия, изменения менструального цикла, изменение массы тела, отеки, ЗНС.

Взаимодействие. Палиперидон может нейтрализовать действие леводопы и других агонистов дофамина. Совместное применение палиперидона и карбамазепина уменьшает концентрацию палиперидона. При одновременном назначении с натрия дивальпроатом пролонгированного действия наблюдалось увеличение концентрации палиперидона.

- Инвега (Джонсон & Джонсон ООО, Россия). Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, 3 мг, 6 мг, 9 мг, 12 мг, 28 шт.

- Ксеплион (Джонсон & Джонсон ООО, Россия). Суспензия для внутримышечного введения пролонгированного действия 50 мг/0,5 мл, 100 мг/мл, 150 мг/1,5 мл, 75 мг/0,75 мл, 1 шт.

- Тревикта (Джонсон & Джонсон ООО, Россия). Суспензия для внутримышечного введения пролонгированного действия 200 мг/1 мл: 0,875 (175 мг), 1,315 (263 мг), 1,75 (350 мг) или 2,625 мл (525 мг), шприц с 2 иглами, 1 шт.

Перициазин (Periciazine)

Показания. Острые психотические расстройства. Хронические психотические расстройства, такие как шизофрения, хронические нешизофренические бредовые расстройства: параноидальные бредовые расстройства, хронические галлюцинаторные психозы (для лечения и профилактики рецидивов). Тревожное состояние, психомоторное возбуждение, агрессивное или опасное импульсивное поведение (в качестве дополнительного ЛС для краткосрочного лечения этих состояний).

Противопоказания. Гиперчувствительность, закрытоугольная глаукома, задержка мочи на фоне заболеваний предстательной железы, агранулоцитоз в анамнезе, порфирия в анамнезе, сопутствующая терапия дофаминергическими агонистами, сосудистая недостаточность (коллапс), острое отравление веществами, угнетающими ЦНС, или кома, сердечная недостаточность, феохромоцитома, миастения тяжелая псевдопаралитическая (болезнь Эрба — Гольдфлама).

Ограничения к применению. Сердечно-сосудистые заболевания, почечная и/или печеночная недостаточность, эпилепсия, болезнь Паркинсона, пожилой возраст (повышается риск развития чрезмерного гипотензивного эффекта и угнетения ЦНС).

Применение. Начальная суточная доза — 5–10 мг, у пациентов с повышенной чувствительностью к фенотиазинам — 2–3 мг. Средние суточные дозы — 30–40 мг, кратность приема 3–4 раза в сутки, предпочтительнее в вечерние часы. Для лиц пожилого возраста начальная доза составляет 5 мг в сутки, затем дозу постепенно увеличивают до 10–30 мг в сутки. Максимальная суточная доза для взрослых составляет 60 мг. У детей старше 3 лет средняя суточная доза — от 0,1 до 0,5 мг на кг массы тела.

Побочные действия. Состояние подавленности, экстрапирамидные нарушения, ранняя дискинезия (спастическая кривошея, окуломоторный криз, тризм), поздняя дискинезия, ортостатическая гипотензия, антихолинергические эффекты (сухость во рту, запор, парез аккомодации, задержка мочи), импотенция, фригидность, аменорея, галакторея, гинекомастия, гиперпролактинемия, увеличение массы тела, холестатическая желтуха, агранулоцитоз, фотосенсибилизация, аллергические реакции.

Взаимодействие. Усиливает эффект гипотензивных средств, угнетающее действие на ЦНС транквилизаторов, алкоголя, анальгетиков, снотворных средств и средств для наркоза.

- Неулептил (АО «Р-Фарм», Россия). Капсулы 10 мг, 50 шт.

- Неулептил (АО «ФармФирма "Сотекс"», Россия). Капсулы 10 мг, 50 шт. Раствор для приема внутрь 4%-й 30 мл или 125 мл, флакон, 1 шт.

Перфеназин (Perphenazine)

Показания. Психические и эмоциональные расстройства, шизофрения, экзогенно-органические и инволюционные психозы, психопатия, неврозы (страх, напряжение), хронический алкоголизм, премедикация, тошнота, рвота (различного генеза, в т. ч. при лучевой и химиотерапии злокачественных новообразований), икота, кожный зуд; для повышения эффективности обезболивающей терапии.

Противопоказания. Кома или выраженное угнетение ЦНС, в том числе на фоне назначения высоких доз ЛС, угнетающих ЦНС, угнетение костномозгового кроветворения, заболевания печени, предполагаемое или установленное субкортикальное повреждение мозга с травмой гипоталамуса и без нее, патология сердца, органические заболевания ЦНС.

Ограничения к применению. Пациенты в период отмены алкоголя, судорожные расстройства, депрессия (у пациентов с депрессией при лечении сохраняется возможность суицида, поэтому необходимо исключить им доступ к большому количеству ЛС во время лечения до наступления полной ремиссии), почечная недостаточность; нарушения дыхания, вызванные острой легочной инфекцией или хроническими респираторными заболеваниями, эпилепсия, глаукома, аденома предстательной железы, болезнь Паркинсона, беременность, кормление грудью, детский возраст (до 12 лет).

Применение. Для взрослых и детей старше 12 лет при приеме внутрь суточная доза составляет 4–80 мг. При хроническом течении заболевания и в резистентных случаях суточная доза может быть увеличена до 150–400 мг.

Побочные действия. Экстрапирамидные расстройства, сонливость, заторможенность, мышечная слабость, головокружение, миоз, мидриаз, нечеткость зрения, глаукома, пигментная ретинопатия, отложения в хрусталике и роговице, парадоксальные реакции — возбуждение, обострение психотической симптоматики, каталепсия, кататоникоподобные состояния, гиперактивность, ночная спутанность сознания, инсомния, понижение/повышение АД, ортостатическая гипотензия, изменение частоты пульса, аритмия, изменения на ЭКГ, лейкопения, агранулоцитоз, эозинофилия, гемолитическая анемия, тромбопе-

ническая пурпура, панцитопения, тошнота, рвота, диарея/запор, анорексия, повышение аппетита и массы тела, холестатический гепатит, атония кишечника и мочевого пузыря, задержка мочеиспускания, частое мочеиспускание, полиурия, поражение почек, пигментация кожи, увеличение молочных желез и галакторея у женщин, гинекомастия у мужчин, нарушение менструального цикла, аменорея, изменение либидо, ложноположительный тест на беременность, гипергликемия/гипогликемия, ЗНС.

Взаимодействие. Усиливает эффект средств, угнетающих ЦНС, и алкоголя. При одновременном применении с противосудорожными средствами возможно понижение порога судорожной готовности; с ЛС, вызывающими ЭПС, — увеличение частоты и тяжести ЭПС; с ЛС для лечения гипертиреоза повышается риск развития агранулоцитоза; с холинолитиками возможно усиление их антихолинергического эффекта, при этом антипсихотический эффект перфеназина может уменьшаться; с трициклическими антидепрессантами, мапротилином, ингибиторами МАО увеличивается риск развития ЗНС.

- Этаперазин (ООО «Новомед», Россия). Таблетки 4 мг, 6 мг, 10 мг, 50 шт.

Промазин (Promazine)

Показания. Психические заболевания, сопровождающиеся психомоторным возбуждением (особенно в случаях нетяжелого течения), для поддерживающей терапии, а также у ослабленных больных, лиц старческого возраста и у детей.

Противопоказания. Заболевания печени и почек, гастрит, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, артериальная гипотензия.

Применение. Внутрь по 25–50 мг 2–4 раза в сутки. Максимальная разовая доза для взрослых — 250 мг, суточная — 2 г.

Побочные действия. Аллергические реакции, диспептические симптомы, артериальная гипотензия, экстрапирамидные нарушения, гепатит.

Лекарственное взаимодействие. При одновременном применении с лекарственными средствами, оказывающими угнетающее влияние на ЦНС (в т. ч. с анксиолитиками, опиоидными анальгетиками, снотворными, противосудорожными средствами, средствами для наркоза), возможно усиление угнетающего влияния на ЦНС.

- Пропазин (ООО «Новомед», Россия). Таблетки 25 мг, 50 шт.

Рисперидон (Risperidone)

Показания. Шизофрения (острая и хроническая) и другие психотические состояния с преобладанием продуктивной (бред, галлюцинации, агрессивность), негативной (притупленный аффект, эмоциональная и социальная отрешенность, скудность речи) или аффективной (тревожная депрессия) симптоматики; поведенческие расстройства на фоне деменции (при появлении симптомов агрессивности, нарушений деятельности или психотических симптомов) либо задержки умственного развития или сниженного уровня интеллекта (при доминировании деструктивного поведения); мания при биполярных расстройствах (вспомогательная терапия).

Противопоказания. Гиперчувствительность, период грудного вскармливания.

Ограничения к применению. Сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, AV-блокада и другие нарушения проводимости, нарушение мозгового кровообращения и/или функции печени и почек, рак молочной железы, гиповолемия, болезнь Паркинсона, эпилепсия, беременность, кормление грудью, возраст до 15 лет (отсутствует опыт применения).

Применение. При приеме внутрь начальная доза для взрослых составляет 0,25–2 мг в сутки, на 2-й день — 4 мг в сутки. При необходимости дозу можно скорректировать. Обычно оптимальная терапевтическая доза (в зависимости от показаний) находится в диапазоне 1–6 мг в сутки. При применении рисперидона в дозе более 10 мг в сутки не наблюдается повышения эффективности по сравнению с меньшими дозами, но возрастает риск развития экстрапирамидных симптомов.

Прежде чем приступать к лечению рисперидоном в форме микрогранул пролонгированного высвобождения (Рисполепт Конста) у пациентов, которые ранее не получали рисперидон, рекомендуется определить переносимость пероральных лекарственных форм рисперидона. Рисполепт Конста вводят один раз в 2 недели посредством глубокой инъекции в ягодичную или дельтовидную мышцу, используя для этого прилагаемую к шприцу стерильную иглу. Рекомендуемая доза составляет 25–50 мг внутримышечно один раз в 2 недели. Пациенты, принимающие рисперидон перорально в течение двух недель и более в дозе 4 мг и менее, должны переводиться на препарат Рисполепт Конста в дозе 25 мг. Пациенты, принимающие рисперидон перорально в дозе более 4 мг, должны переводиться на препарат Рисполепт Конста в дозе 37,5 мг. В 3-

недельный период после первого введения препарата Рисполепт Конста и при обострении шизофрении пациент должен принимать эффективное антипсихотическое средство (рисперидон перорально или ранее применявшийся антипсихотик). Дозу препарата можно повышать не чаще чем один раз в 4 недели. Эффект такого повышения дозы следует ожидать не раньше чем через 3 недели после первой инъекции увеличенной дозы. Максимальная доза не должна превышать 50 мг один раз в 2 недели.

Побочные действия. Нарушение сна, сонливость, повышенная возбудимость, утомляемость, нарушение внимания, беспокойство, тревога, головная боль, головокружение, экстрапирамидные расстройства, ЗНС, нарушение терморегуляции, судорожные припадки, инсульт (у предрасположенных пациентов пожилого возраста), нечеткость зрения, ортостатическая гипотензия, рефлекторная тахикардия, артериальная гипертензия, нейтро- и тромбопения, тромбоцитопеническая пурпура, тошнота, рвота, диспептические явления, боль в животе, запор, повышение уровня печеночных трансаминаз, дисменорея, аменорея, импотенция, нарушение эрекции и эякуляции, аноргазмия, снижение либидо, приапизм, полиурия, недержание мочи, отеки, ангионевротический отек, ринит, галакторея, гинекомастия, увеличение массы тела, гиперволемия, гипергликемия (у больных сахарным диабетом).

Взаимодействие. Уменьшает эффект леводопы и других агонистов дофамина. Фенотиазины, трициклические антидепрессанты, флуоксетин и бета-адреноблокаторы могут повышать концентрацию рисперидона в плазме. При одновременном применении с карбамазепином, другими индукторами печеночных ферментов (в т. ч. с ЛС, метаболизирующимися с участием ферментов цитохрома Р450) уменьшается концентрация активной антипсихотической фракции (рисперидон и активный метаболит) в плазме крови (требуется коррекция его дозы в случае отмены этих ЛС). При длительном применении карбамазепина усиливается выведение рисперидона, при длительном приеме клозапина — уменьшается. Бензодиазепины, алкоголь и средства, подавляющие функции ЦНС, усиливают седативное действие, антагонисты дофаминовых рецепторов повышают риск развития поздней дискинезии. При одновременном приеме гипотензивных средств возможно усиление гипотензивного эффекта рисперидона.

- Рисполепт (Джонсон & Джонсон ООО, Россия). Таблетки 2 мг, 4 мг, 20 шт. Раствор для приема внутрь 1 мг/мл, 30 мл, флакон, 1 шт.

- Рисполепт Конста (Джонсон & Джонсон ООО, Россия). Порошок для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия 25 мг, 37,5 мг, 50 мг, флакон, 1 шт.

- Рисдонал (Алкалоид АД Скопье, Республика Северная Македония). Таблетки 1 мг, 2 мг, 3 мг, 20 шт.

- Риспаксол (Гриндекс АО, Латвия). Таблетки 2 мг, 4 мг, 20 шт.

- Рисперидон (Атолл ООО, Россия). Таблетки 2 мг, 20 шт. Раствор для приема внутрь 1 мг/мл, 30 мл, флакон, 1 шт.

- Рисперидон (Северная звезда ЗАО, Россия). Таблетки 2 мг, 20 шт.

- Рисполюкс (Сандоз, Словения). Таблетки 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 20 шт.

- Риссет (Плива Хрватска д.о.о., Хорватия). Таблетки 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 20 шт.

- Торендо Ку-таб (КРКА, д.д., Ново место АО, Словения). Таблетки для рассасывания 0,5 мг, 1 мг, 2 мг, 30 шт.

- Рисперидон-КРКА (КРКА, д.д., Ново место АО, Словения). Таблетки 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 20 шт.

- Рисперидон Экспресс Канон (ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия). Таблетки, диспергируемые в полости рта, 1 мг, 2 мг, 20 шт.

- Лептинорм (Торрент Фармасьютикалс Лтд., Индия). Таблетки 2 мг, 4 мг, 20 шт.

- Резален (Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд., Индия). Таблетки для рассасывания 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 20 шт.

- Рисперидон (АО «Кировская фармацевтическая фабрика», Россия). Раствор для приема внутрь 1 мг/мл 30 мл и 100 мл, 1 шт.

- Рисперидон (АО «Органика», Россия). Таблетки 1 мг, 3 мг, 20 шт.

- Рисперидон (АО «Рафарма», Россия).) Таблетки 1 мг, 2 мг, 20 шт.

- Рисперидон (АО «ВЕРТЕКС», Россия). Таблетки 0,25 мг.

- Рисперидон (НАО «Северная звезда», Россия). Таблетки 1 мг, 2 мг, 4 мг, 20 шт.

- Рисперидон (Ауробиндо Фарма Лтд., Индия). Таблетки 0,5 мг, 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 6 мг, 20 шт.

- Рисперидон (АО «Алиум», Россия). Таблетки 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 20 шт.

- Рисперидон (Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд., Индия). Таблетки 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 20 шт.

- Рисперидон (АО «Органика», Россия). Таблетки 2 мг, 4 мг, 20 шт.

- Рисперидон (ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия). Таблетки 1 мг, 2 мг, 4 мг, 20 шт.

- Рисперидон (Реплек Фарм ООО Скопье, Республика Македония). Таблетки 2 мг, 4 мг, 20 шт.

Сертиндол (Sertindole)

Показания. Шизофрения (за исключением острых психотических расстройств) при непереносимости других антипсихотических ЛС.

Противопоказания. Гиперчувствительность, гипокалиемия, гипомагниемия, декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы (в т. ч. в анамнезе), хроническая сердечная недостаточность, гипертрофия миокарда, аритмия или брадикардия (ЧСС менее 50 уд/мин), врожденный синдром удлиненного интервала QT (в т. ч. в семейном анамнезе), приобретенный синдром удлиненного интервала QT (свыше 450 мсек у мужчин и 470 мсек у женщин), выраженная печеночная недостаточность, угнетение ЦНС любой этиологии; одновременный прием ЛС, удлиняющих интервал QT, и ЛС, ингибирующих изофермент CYP3A цитохрома P450; беременность, период лактации.

Ограничения к применению. Эпилепсия, болезнь Паркинсона, печеночная недостаточность, пожилой возраст, возраст до 18 лет.

Применение. Принимают внутрь один раз в сутки. Начальная доза — 4 мг в сутки. В зависимости от индивидуальной реакции дозу можно постепенно повышать до 20 мг в сутки.

Меры предосторожности. Не следует применять в экстренных ситуациях для купирования острых психотических расстройств. Контроль АД необходим в период титрования дозы и в начальном периоде поддерживающей терапии. Контроль ЭКГ должен проводиться до начала и в процессе лечения при достижении равновесной концентрации (примерно через 3 недели после начала приема) или суточной дозы 16 мг. Во время поддерживающего лечения ЭКГ исследование должно проводиться до и после изменения дозы сертиндола или после присоединения/увеличения дозы других ЛС, которые могут повысить концентрацию сертиндола в крови. При удлинении интервала QT свыше 500 мсек сертиндол следует отменить. Риск удлинения интервала QT возрастает при приеме доз в интервале 20–24 мг в сутки.

Побочные действия. Головокружение, парестезия, судороги, экстрапирамидные нарушения (частота возникновения сравнима с плацебо), ЗНС, ринит, затруднение носового дыхания, одышка, сухость во рту, постуральная гипотензия, пароксизмы желудочковой тахикардии (типа «torsade de pointes»), удлине-

ние интервала QT, лейкоцитурия, гематурия, уменьшение объема эякулята, повышение массы тела, периферические отеки, гипергликемия, обморок.

Взаимодействие. Риск удлинения интервала QT увеличивается при сопутствующем назначении ЛС, удлиняющих интервал QT или ингибирующих метаболизм сертиндола. Концентрация сертиндола увеличивается при одновременном приеме с ЛС — ингибиторами изофермента CYP2D6 (в т. ч. флуоксетин, пароксетин, хинидин), может потребоваться снижение дозы сертиндола. ЛС, ингибирующие изофермент CYP3A (в т. ч. циметидин, противогрибковые ЛС, ингибиторы ВИЧ-протеазы, антибиотики-макролиды), могут значительно повышать концентрацию сертиндола в плазме крови. Карбамазепин и фенитоин, усиливая метаболизм сертиндола, могут снижать его концентрацию в плазме крови.

- Сердолект (Х. Лундбек А/С, Дания). Таблетки 4 мг, 12 мг, 16 мг, 20 мг, 30 шт.

Сульпирид (Sulpiride)

Показания. Острые и хронические психозы (в т. ч. шизофрения), депрессия, мигрень, нарушение поведения у детей, посттравматическая энцефалопатия, головокружение различной этиологии (в т. ч. при вертебробазилярной недостаточности, вестибулярном неврите, болезни Меньера, среднем отите, после перенесенной черепно-мозговой травмы), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, язвы ЖКТ (в т. ч. стрессовые, медикаментозные и симптоматические).

Противопоказания. Гиперчувствительность, феохромоцитома, артериальная гипертензия, состояния тревоги, аффекта, агрессии и психомоторного возбуждения, острое отравление средствами, угнетающими ЦНС, гиперпролактинемия.

Применение. Острые или хронические психотические расстройства у взрослых: суточная доза делится на несколько приемов и составляет от 200 до 1000 мг. Не рекомендуется принимать во второй половине дня (после 16 ч) в связи с возможным активизирующим действием препарата. Кратковременное симптоматическое лечение тревожных состояний при неэффективности обычных методов лечения: суточная доза составляет 50–150 мг в течение не более 4 недель. Тяжелые нарушения поведения (ажитация, членовредительство, сте-

реотипии) у детей старше 6 лет, особенно с синдромом аутизма: суточная доза составляет 5–10 мг/кг.

Раствор для внутримышечного введения предназначен только для использования у взрослых, суточная доза составляет от 400 до 800 мг в течение 2 недель.

Побочные действия. Головная боль, головокружение, нарушения сна, сонливость, беспокойство, раздражительность, возбуждение, экстрапирамидный синдром, нарушение остроты зрения, ортостатическая гипотензия, повышение АД, тахикардия, сухость во рту, изжога, тошнота, рвота, запор, повышение активности печеночных трансаминаз, галакторея, гинекомастия, нарушения менструального цикла, фригидность, импотенция, увеличение массы тела, потливость, обострение экземы, ЗНС.

Взаимодействие. Усиливает эффект производных морфина, барбитуратов, бензодиазепинов, клонидина и алкоголя. Одновременный прием с антигипертензивными средствами повышает риск развития ортостатической гипотензии. Несовместим с леводопой (антагонизм).

- Эглонил (Санофи-Авентис Франс, Франция). Капсулы 50 мг, 30 шт.; таблетки 200 мг, 12 шт.; раствор для внутримышечного введения, 50 мг/мл, ампула 2 мл, 6 шт.

- Просульпин (ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о., Чешская Республика). Таблетки 50 мг, 200 мг, 30 шт.

- Сульпирид (Органика ОАО, Россия). Таблетки 50 мг, 200 мг, 30 шт. Раствор для внутримышечного введения 50 мг/мл, ампула 2 мл, 10 шт.

- Сульпирид Белупо (БЕЛУПО, Республика Хорватия). Капсулы 50 мг, 200 мг, 30 шт.

- Бетамакс (Гриндекс АО, Латвия). Таблетки 200 мг, 30 шт.

Тиаприд (Tiapride)

Показания. Расстройства поведения (возбуждение, агрессивность), особенно у больных алкоголизмом; боль (интенсивная, некупирующаяся); дискинезия (спонтанная, поздняя, хорея Гентингтона).

Противопоказания. Гиперчувствительность, феохромоцитома (в т. ч. предполагаемая), беременность, кормление грудью.

Применение. Внутрь: при двигательных расстройствах — по 300–800 мг/сут; при расстройствах поведения взрослым — по 200–300 мг/сут в те-

чение 1–2 месяцев, при необходимости курс повторяют; детям старше 7 лет — по 100–150 мг/сут в 2–3 приема, при необходимости дозу увеличивают до 300 мг/сут; некупирующаяся боль — 200–400 мг/сут внутрь или содержимое 2–4 ампул в/м или в/в. При делириозном (пределириозном) состоянии — в/м или в/в каждые 4–6 часов в суточной дозе 400–1 200 мг.

Побочные действия. При длительном применении в высоких дозах иногда возможны: сонливость, мышечная гипотония, дискинезия, экстрапирамидные симптомы, миорелаксация, понижение АД, аменорея, галакторея, гиперпролактинемия, гинекомастия, импотенция, фригидность, увеличение массы тела, ЗНС.

Взаимодействие. Несовместим с алкоголем и леводопой. Может усиливать эффекты препаратов, угнетающих ЦНС, а также ингибиторов АПФ и других гипотензивных средств.

С осторожностью назначают больным эпилепсией, тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, почечной недостаточностью, болезнью Паркинсона, в пожилом возрасте, новорожденным; во время работы водителям транспортных средств и людям, профессия которых связана с повышенной концентрацией внимания. Необходимо постоянное наблюдение при комбинированном назначении со средствами, угнетающими ЦНС, гипотензивными препаратами (в т. ч. с ингибиторами АПФ).

- Тиаприд (Органика ОАО, Россия). Таблетки 100 мг, 30 шт. Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 50 мг/мл, ампула 2 мл, 10 шт.

- Тиаприд (ООО «Атолл», Россия). Таблетки 100 мг, 30 шт.

- Тиапридал (ЗАО «ФармФирма Сотекс», Россия). Таблетки 100 мг, 20 шт. Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 50 мг/мл, ампула 2 мл, 12 шт.

Тиоридазин (Thioridazine)

Показания. Шизофрения, маниакально-депрессивный психоз; неврозы, сопровождающиеся страхом, напряжением, возбуждением, навязчивыми состояниями; тики, абстинентный синдром при токсикоманиях и хроническом алкоголизме, состояния психомоторного возбуждения различного генеза.

Противопоказания. Гиперчувствительность, тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, тяжелая артериальная гипертензия или артериальная гипотензия),

выраженное угнетение функции ЦНС и коматозные состояния любой этиологии; ЧМТ, прогрессирующие системные заболевания головного и спинного мозга; одновременный прием с ЛС, удлиняющими интервал QT; врожденное удлинение интервала QT, аритмия (в т. ч. в анамнезе); одновременный прием ингибиторов или субстратов изофермента CYP2D6; порфирия, беременность, кормление грудью, детский возраст (до 4 лет).

Ограничения к применению. Алкоголизм (предрасположенность к гепатотоксическим реакциям), патологические изменения крови (нарушение кроветворения), рак молочной железы (в результате индуцированной фенотиазином секреции пролактина возрастают потенциальный риск прогрессирования болезни и резистентность к лечению эндокринными и цитостатическими ЛС), закрытоугольная глаукома, гиперплазия предстательной железы с клиническими проявлениями, печеночная и/или почечная недостаточность, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в период обострения); заболевания, сопровождающиеся повышенным риском тромбоэмболических осложнений; болезнь Паркинсона (усиливаются экстрапирамидные эффекты); эпилепсия; микседема; хронические заболевания, сопровождающиеся нарушением дыхания (особенно у детей); синдром Рейе (повышение риска развития гепатотоксичности у детей и подростков); кахексия, рвота (противорвотное действие фенотиазинов может маскировать рвоту, связанную с передозировкой других ЛС), пожилой возраст.

Применение. Взрослым назначают при острых психозах, мании, шизофрении и ажитированных депрессиях в амбулаторных условиях 150–400 мг/сут, в стационаре 250–800 мг/сут. Лечение обычно начинают с низких доз (25–75 мг/сут), постепенно (в течение 7 дней) увеличивая их до оптимальной терапевтической дозы. Поддерживающая суточная доза — 75–200 мг однократно перед сном. Пожилым больным — 30–100 мг/сут. При легких когнитивных и эмоциональных расстройствах — 30–75 мг/сут, при неэффективности дозу постепенно повышают до 50–200 мг/сут. Начинают лечение с низкой дозы, постепенно повышая ее до оптимальной терапевтической. При психосоматических расстройствах — 10–75 мг/сут. Для подавления сильного зуда — не более 200 мг. Детям 4–7 лет — 10–20 мг/сут, кратность приема — 2–3 раза в сутки; 8–14 лет — 20–30 мг/сут, кратность приема — 3 раза в сутки; 15–18 лет — 30–50 мг/сут, кратность приема — 3 раза в сутки.

Меры предосторожности. Целесообразно периодически контролировать морфологический состав периферической крови. С осторожностью назначают пожилым больным из-за риска развития парадоксальных реакций.

Побочные действия. Сонливость, обморочные состояния, спутанность сознания, психомоторные нарушения, экстрапирамидные нарушения, ажитация, возбуждение, инсомния, галлюцинации, усиление психотических реакций, эмоциональные нарушения, нарушения терморегуляции, снижение судорожного порога, фотофобия, нарушение зрения, гипосаливация, гипертрофия сосочков языка, снижение/повышение аппетита, диспепсия, тошнота, рвота, запор/диарея, паралитическая кишечная непроходимость, холестатический гепатит, галакторея, нагрубание молочных желез, аменорея, дисменорея, гиперпролактинемия, гинекомастия, ложноположительные тесты на беременность, увеличение массы тела, снижение АД, тахикардия, неспецифические изменения на ЭКГ, угнетение костномозгового кроветворения, бронхоспастический синдром, заложенность носа, задержка мочи, дизурия, снижение либидо, сексуальная дисфункция, приапизм, эксфолиативный дерматит, периферические отеки, меланоз кожи, удлинение интервала QT-риск развития желудочковых нарушений ритма (особенно на фоне исходной брадикардии, гипокалиемии, удлиненного QT).

Взаимодействие. Усиливает эффект снотворных, анальгезирующих, наркозных средств и алкоголя, ослабляет противопаркинсоническое действие леводопы. Атропин повышает антихолинергическую активность, противодиабетические средства увеличивают вероятность нарушения функции печени. Уменьшает эффект анорексигенных ЛС. Снижает эффективность рвотного действия апоморфина гидрохлорида, усиливает его угнетающее действие на ЦНС. Повышает концентрацию в плазме пролактина и препятствует действию бромокриптина. Синергизм действия с общими анестетиками. При одновременном приеме с противоэпилептическими ЛС (в т. ч. с барбитуратами) уменьшает их эффект (снижает судорожный порог). При сочетании с бета-адреноблокаторами усиливается гипотензивный эффект, повышается риск развития необратимой ретинопатии, аритмии и поздней дискинезии. Пробукол, астемизол, цизаприд, дизопирамид, эритромицин, пимозид, прокаинамид и хинидин способствуют дополнительному удлинению интервала QT, что увеличивает риск развития желудочковой тахикардии. Эфедрин способствует парадоксальному снижению АД. Адреностимуляторы усиливают аритмогенное действие. Антитиреоидные ЛС увеличивают риск развития агранулоцитоза. При совместном применении с

трициклическими антидепрессантами, мапротилином, ингибиторами МАО, антигистаминными средствами возможно удлинение и усиление седативного и антихолинергического эффекта, с тиазидными диуретиками — усиление гипонатриемии, с препаратами Li+ — снижение всасывания фенотиазина в ЖКТ, увеличение скорости выведения Li+ почками, усиление выраженности экстрапирамидных нарушений (ранние признаки интоксикации литием — тошнота и рвота — могут маскироваться противорвотным эффектом тиоридазина). ЛС, угнетающие костномозговое кроветворение, увеличивают риск миелосупрессии. В связи с увеличением плазменных уровней тиоридазина следует избегать сочетанного применения с пропранололом, пиндололом, флувоксамином. Противопоказано совместное применение с ЛС, которые удлиняют интервал QTc.

- Сонапакс (ООО «Бауш Хелс», Россия). Таблетки 10 мг, 25 мг, 60 шт.
- Тиодазин (Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд., Индия). Таблетки 10 мг, 60 шт.
- Тиоридазин (ООО «Атолл», Россия). Таблетки 10 мг, 25 мг, 50 мг, 60 шт.
- Тиорил (Торрент Фармасьютикалс Лтд., Индия). Таблетки 25 мг, 100 шт.

Трифлуоперазин (Trifluoperazine)

Показания. Психозы, шизофрения, галлюцинаторные и аффективно-бредовые состояния, психомоторное возбуждение, тошнота и рвота центрального генеза.

Противопоказания. Гиперчувствительность, коматозные состояния или сильно выраженное угнетение ЦНС (в т. ч. вызванное депримирующими ЛС), болезни сердца с нарушением проводимости и в стадии декомпенсации, острые заболевания крови, острые воспалительные заболевания печени, тяжелые заболевания почек, беременность, кормление грудью.

Ограничения к применению. ИБС, стенокардия, глаукома, гиперплазия предстательной железы, эпилепсия, болезнь Паркинсона.

Применение. Внутрь взрослым — по 1–5 мг 2 раза в сутки; при необходимости в течение 2–3 недель дозу повышают до 15–20 мг/сут, кратность применения — 3 раза в сутки. Детям в возрасте 6 лет и старше — по 1 мг 2–3 раза в сутки; при необходимости доза может быть увеличена до 5–6 мг в сутки. Внутримышечно взрослым — по 1–2 мг каждые 4–6 часов, детям — по 1 мг 1–2 раза в сутки.

Побочные действия. Экстрапирамидные расстройства, сонливость, инсомния, головокружение, мышечная слабость, нечеткость зрения, нарушение функции печени, анорексия, тромбоцитопения, анемия, агранулоцитоз, тахикардия, ортостатическая гипотензия, нарушения ритма сердца, аменорея, галакторея, ЗНС.

- Трифтазин (Дальхимфарм ОАО, Россия). Таблетки 5 мг, 50 шт. Раствор для внутримышечного введения 2 мг/мл, ампула по 1 мл, 5 и 10 шт.

- Трифтазин (ФГУП «Московский эндокринный завод», Россия). Раствор для внутримышечного введения 2 мг/мл, 10 шт.

Флупентиксол (Flupentixol)

Показания.Таблетки (в дозе до 3 мг): депрессии легкой и средней степени тяжести, сочетающиеся с тревогой, астенией и отсутствием инициативы; хронические невротические расстройства с тревогой, депрессией и апатией; психосоматические нарушения с астеническими проявлениями; острые и ситуационно обусловленные тревожные расстройства и состояния эмоционального напряжения, при которых не требуется седативный/гипнотический эффект.

Таблетки (в дозе 3 мг и более), депо-формы: психотические состояния с преобладанием галлюцинаторной симптоматики, параноидного бреда и нарушений мышления, сопровождающиеся апатией, анергией и аутизмом.

Противопоказания. Острая интоксикация алкоголем и другими средствами, угнетающими ЦНС, кома, ЗНС, центральная гипертермия в анамнезе, состояние возбуждения и гиперактивности, патологические изменения крови, угнетение костного мозга, коллапс, феохромоцитома, беременность, кормление грудью.

Ограничения к применению. Судорожный синдром; прогрессирующие заболевания печени; заболевания сердечно-сосудистой системы; поражения головного мозга, в том числе ствола (болезнь Паркинсона); нарушения дыхания, связанные с острыми инфекционными заболеваниями, астмой, эмфиземой; глаукома; гипертрофия предстательной железы; нарушение опорожнения мочевого пузыря с образованием остаточной мочи; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; синдром Рейе; алкоголизм; почечная недостаточность, пролактинзависимые опухоли, стенозы ЖКТ.

Применение. Для приема внутрь в дозе до 3 мг/сут — начальная доза 1 мг один раз в сутки утром или по 0,5 мг 2 раза в сутки, доза может быть уве-

личена до 2 мг/сут. Суточную дозу, составляющую от 2 мг до 3 мг, следует разделить на несколько приемов. Для приема внутрь в дозе 3 мг/сут и более — начальная суточная доза составляет 3–15 мг в 2–3 приема, при необходимости дозу можно увеличить до 20–30 мг/сут. Максимальная суточная доза составляет 40 мг. Для поддерживающей терапии препарат применяют в дозе 5–20 мг/сут. Раствор для в/м введения вводят глубоко в верхний наружный квадрант ягодицы в дозе 20–40 мг (1–2 мл) каждые 2–4 недели. Если необходимый объем раствора превышает 2 мл, рекомендуется разделить его на 2 части и сделать 2 инъекции.

Переход с флюанксола для приема внутрь на в/м введение: суточная доза (мг) препарата для приема внутрь х 4 = разовая доза (мг) раствора для в/м введения каждые 2 недели. При этом в течение 1-й недели после 1-й инъекции следует продолжать прием препарата внутрь, но в уменьшенной дозе.

Побочные действия. Инсомния, сонливость, беспокойство, экстрапирамидные расстройства, парез аккомодации, головокружение, провокация эпилептиформных припадков, приступы глаукомы, отложение светонепроницаемых субстанций в хрусталике и роговице, ретинопатия, артериальная гипотензия, нарушение кроветворения, тромбоз, нарушение проводимости сердца, тахикардия, гиперсаливация, тошнота, сухость во рту, запор, диарея, паралитическая кишечная непроходимость, холестаз, изменения печеночных проб, задержка мочеиспускания, нарушение менструального цикла, сексуальные расстройства, фотосенсибилизация, увеличение массы тела, ЗНС.

Взаимодействие. Усиливает действие алкоголя и других средств, угнетающих ЦНС, антихолинергических средств, а также антихолинергический эффект антидискинетических и антигистаминных средств. Усиливает седативный и антихолинергический эффект трициклических антидепрессантов, мапротилина, ингибиторов МАО, тразодона. Ослабляет гипотензивное действие гуанетидина, клонидина и альфа-метилдопы, действие агонистов дофаминовых рецепторов (бромокриптин, амантадин, леводопа). В комбинации с амфетамином возможно подавление стимулирующего действия амфетамина на ЦНС и антипсихотического действия тиоксантенов. Кофеин ослабляет действие нейролептиков. Может угнетать периферический сосудосуживающий эффект допамина, эфедрина, метараминола, метоксамина, фенилэфрина. Одновременное применение с адреналином приводит к резкому падению АД, с метоклопрамидом, бромокриптином, ализапридом и пиперазином — увеличению риска развития экстрапирамидных расстройств. Повышает (взаимно) концентрацию пропрано-

лола, трициклических антидепрессантов, препаратов лития в сыворотке, при одновременном применении с препаратами лития возможно развитие нейротоксической симптоматики.

- Флюанксол (Х. Лундбек А/С, Дания). Таблетки 0,5 мг, 50 шт., 1 мг, 50 шт., 5 мг, 100 шт.

- Флюанксол-депо (Х. Лундбек А/С, Дания). Раствор для внутримышечного введения масляный 20 мг/мл, ампула 1 мл, 10 шт.

Флуфеназин (Fluphenazine)

Показания. Поддерживающее лечение хронически протекающей шизофрении без явлений ажитации после достижения стабильного состояния с помощью нейролептиков более короткого действия.

Противопоказания. Гиперчувствительность (в т. ч. к другим фенотиазинам), органические заболевания и травмы головного мозга, острые депрессивные состояния, выраженное угнетение ЦНС, кома, печеночная и сердечная недостаточность, заболевания крови, беременность, кормление грудью, возраст до 12 лет.

Ограничения к применению. Эпилепсия, эпилептические припадки в анамнезе, сердечно-сосудистые заболевания (в т. ч. недостаточность митрального клапана), гипертрофия предстательной железы, закрытоугольная глаукома, феохромоцитома, болезнь Паркинсона, почечная недостаточность.

Применение. Депо-форму вводят в/м или п/к — по 12,5–25 мг каждые 1–4 недели. Возможно повышение разовой дозы до 50 мг, максимальная доза 100 мг.

Побочные действия. Сонливость, заторможенность, экстрапирамидные расстройства, головная боль, пигментная ретинопатия, отложения в хрусталике и роговице, снижение АД, тахикардия, лейкопения, агранулоцитоз, эозинофилия, анемия, панцитопения, тошнота, запор, снижение аппетита, повышенное слюноотделение, сухость во рту, холестатическая желтуха, полиурия, задержка мочеиспускания, галакторея, дисменорея, гинекомастия у мужчин, фотосенсибилизация, увеличение массы тела, ЗНС.

Взаимодействие. При одновременном применении лекарственных средств, оказывающих угнетающее влияние на ЦНС, этанола, этанолсодержащих препаратов возможно усиление угнетения ЦНС и дыхания; с противосудорожными средствами — снижение порога судорожной готовности; с препара-

тами для лечения гипертиреоза — повышается риск развития агранулоцитоза; с ЛС, оказывающими антихолинергическое действие, возможно усиление их антихолинергического действия, при этом антипсихотическое действие нейролептика может уменьшаться; с ЛС, вызывающими ЭПС, возможно повышение частоты и тяжести ЭПС; со средствами, вызывающими артериальную гипотензию, возможна выраженная ортостатическая гипотензия; с трициклическими антидепрессантами, мапротилином, ингибиторами МАО возможно повышение риска развития ЗНС.

- Модитен депо (КРКА, д.д., Ново место АО, Словения). Раствор для внутримышечного введения (масляный) 25 мг/мл, ампула 1 мл, 5 шт.

Хлорпромазин (Chlorpromazine)

Показания. В психиатрии: острые и хронические параноидальные и/или галлюцинаторные состояния, психомоторное возбуждение при шизофрении (галлюцинаторно-бредовый, гебефренический, кататонический синдромы), маниакальное возбуждение при маниакально-депрессивном психозе, психотические расстройства при эпилепсии, ажитированная депрессия (при пресенильном и маниакально-депрессивном психозе), алкогольный психоз, а также другие заболевания с продуктивной симптоматикой и возбуждением. В неврологии: повышение мышечного тонуса, торпидный болевой синдром, упорная бессонница, эпилептический статус (при неэффективности др. препаратов). В качестве противорвотного средства — болезнь Меньера, неукротимая рвота беременных, при лечении противоопухолевыми препаратами, лучевой терапии. В анестезиологии: для премедикации и потенцирования наркоза, при искусственной гипотермии (в составе литических смесей). В дерматологии: зудящие дерматозы.

Противопоказания. Гиперчувствительность, тяжелая печеночная или почечная недостаточность, прогрессирующие системные заболевания головного и спинного мозга, коматозные состояния, травма мозга, выраженное угнетение кроветворения, микседема, декомпенсированные пороки сердца, активный ревматизм, тромбоэмболический синдром, бронхоэктатическая болезнь (поздние стадии), желчнокаменная и мочекаменная болезнь, острый пиелит, обострение эрозивно-язвенных заболеваний ЖКТ, беременность.

Ограничения к применению. Желчнокаменная и почечнокаменная болезнь, острый пиелит, активный ревматизм, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки (назначение внутрь).

Применение. При приеме внутрь для взрослых разовая доза составляет 10–100 мг, суточная доза — 25–600 мг; для детей в возрасте 1–5 лет — по 500 мкг/кг каждые 4–6 часов, для детей старше 5 лет можно применять 1/3–1/2 дозы взрослого. При в/м или в/в введении для взрослых начальная доза — 25–50 мг. При в/м или в/в введении у детей старше одного года разовая доза составляет 250–500 мкг/кг.

Меры предосторожности. При длительном лечении необходимо контролировать клеточный состав крови, протромбиновый индекс, функцию печени и почек. После инъекции пациентам желательно в течение 1–1,5 часов находиться в горизонтальном положении.

Побочные действия. Местные: при попадании раствора на кожу и слизистые — раздражение тканей; при в/м введении — инфильтраты, при в/в введении — флебит. Общие: при длительном применении — нейролептический синдром (паркинсонизм, акатизия, индифферентность, замедленность реакций), депрессия; при в/в введении — гипотензия; при приеме внутрь — диспептический синдром (тошнота, рвота, запор). Редко — желтуха, агранулоцитоз, затруднение мочеиспускания, нарушения менструального цикла, импотенция, гинекомастия, увеличение массы тела, пигментация кожи, помутнение хрусталика, аллергические реакции (сыпь, отеки, фотосенсибилизация), ЗНС.

Взаимодействие. Антациды и циметидин снижают всасывание. Усиливает эффект снотворных, наркотиков, анальгетиков, местных анестетиков, противосудорожных средств, снижает — сердечных гликозидов. При сочетании с м-холиноблокаторами наблюдается суммация холинолитических эффектов. Эстрогены повышают нейролептические свойства.

- Аминазин (Валента Фарм АО, Россия). Таблетки 25 мг, 50 мг, 100 мг, 30 шт.; драже 25 мг, 50 мг, 100 мг, 30 шт., раствор для внутривенного и внутримышечного введения 25 мг/мл, ампула 2 мл, 10 шт.

- Аминазин (АО «Фармасинтез», Россия). Таблетки 25 мг, 50 мг, 100 мг.

- Хлорпромазин (АО «Биоком», Россия). Таблетки 25 мг, 50 мг, 100 мг, 30 шт.

- Хлорпромазин Органика (АО «Органика», Россия). Таблетки 25 мг, 50 мг, 100 мг, 30 шт.; раствор для внутривенного и внутримышечного введения 25 мг/мл, ампула 2 мл, 10 шт.

- Хлорпромазин (ООО «Тульская фармацевтическая фабрика», Россия). Таблетки 50 мг, 30 шт.

- Хлорпромазин (ООО «Фармацель», Россия). Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 25 мг/мл, ампула 2 мл, 10 шт.

- Хлорпромазин (ОАО «Дальхимфарм», Россия). Таблетки 25 мг, 50 мг, 100 мг, 30 шт.

- Хлорпромазин Канон (ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия). Таблетки 25 мг, 50 мг, 100 мг, 30 шт.

Хлорпротиксен (Chlorprothixene)

Показания. Психозы, включая шизофрению и маниакальные состояния, протекающие с психомоторным возбуждением, ажитацией и тревогой; депрессивные состояния в период климакса; пароксизмы возбуждения, связанные со страхом и напряжением; дисциркуляторная энцефалопатия, черепно-мозговая травма, абстинентный синдром при алкоголизме и наркомании; гиперактивность, раздражительность, возбуждение, спутанность сознания у пожилых пациентов; нарушение сна при тревожных состояниях, премедикация, тревожность (в т. ч. у больных с ожогами), зудящий дерматоз, бронхоспазм, рвота, болевой синдром (в комбинации с анальгетиками). В детской психиатрии: психосоматические и невротические расстройства, нарушение поведения у детей.

Противопоказания. Гиперчувствительность; отравление средствами, угнетающими ЦНС (включая алкоголь), коматозные состояния, сосудистый коллапс, феохромоцитома, заболевания органов кроветворения, беременность, кормление грудью, детский возраст (до 6 лет).

Ограничения к применению. Заболевания сердечно-сосудистой системы (риск транзиторного повышения АД), выраженный атеросклероз сосудов головного мозга, глаукома, склонность к коллапсам, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; нарушение дыхания, связанное с острыми инфекционными заболеваниями, астмой или эмфиземой легких, задержка мочи, болезнь Паркинсона, гиперплазия предстательной железы, синдром Рейе, эпилепсия, сахарный диабет, выраженные нарушения функций печени и/или почек.

Применение. Для приема внутрь для взрослых суточная доза варьирует от 10 мг до 600 мг, для детей — от 5 мг до 200 мг.

Побочные действия. Утомляемость, головокружение, психомоторная заторможенность, легкий экстрапирамидный гипокинетико-гипертонический синдром, акатизия, дистонические реакции, персистирующая поздняя дискинезия, помутнение роговицы и/или хрусталика с возможным нарушением зрения,

парез аккомодации, ЗНС, поздняя дистония, ортостатическая гипотензия, тахикардия, изменение интервала QT на ЭКГ, агранулоцитоз, лейкопения, гемолитическая анемия, сухость слизистой оболочки полости рта, запор, холестатическая желтуха, задержка мочи, дисменорея, снижение потенции и/или либидо, фотосенсибилизация, галакторея, гинекомастия, повышение аппетита, изменение углеводного обмена, увеличение массы тела, повышенное потоотделение.

Взаимодействие. Угнетающее действие хлорпротиксена на ЦНС может усиливаться при одновременном применении с общими анестетиками, наркотическими анальгетиками, седативными, снотворными средствами, другими нейролептиками, а также с этанолом и этанолсодержащими препаратами. Антихолинергическое действие усиливается при одновременном применении антихолинергических, антигистаминных и противопаркинсонических средств. Хлорпротиксен усиливает действие гипотензивных средств, снижает эффективность действия леводопы. Одновременное применение хлорпротиксена и эпинефрина может привести к артериальной гипотензии и тахикардии.

- Труксал (Х. Лундбек А/С, Дания). Таблетки 25 мг, 100 шт.; 50 мг, 50 шт.

- Пемиксамаль (АО «Фармасинтез», Россия). Таблетки 15 мг, 25 мг, 50 мг, 30 или 50 шт.

- Хлорпротиксен Санофи (АО «Санофи Россия», Россия). Таблетки 15 мг, 50 мг, 30 шт.

- Хлорпротиксен Авексима (ОАО «Авексима», Россия). Таблетки 15 мг, 50 мг, 30 шт.

- Хлорпротиксен (ООО «Атолл», Россия). Таблетки 15 мг, 25 мг, 50 мг, 50 и 100 шт.

- Хлорпротиксен (ООО «АВП», Россия). Таблетки 15 мг, 50 мг, 30 шт.

- Хлорпротиксен (Зентива а.с., Хорватия). Таблетки 15 мг, 50 мг, 50 шт.